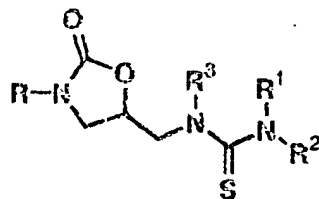




<p>(51) 国際特許分類 C07D 263/20, 413/10, 417/10, A61K 31/42, 31/425, 31/495, 31/535</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/12914</p> <p>(43) 国際公開日 1999年3月18日(18.03.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04074</p> <p>(22) 国際出願日 1998年9月10日(10.09.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/265054 1997年9月11日(11.09.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 北陸製薬株式会社 (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.)[JP/JP] 〒911-0813 福井県勝山市猪野口37号1番地1 Fukui, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 吉田敏彦(YOSHIDA, Toshihiko)[JP/JP] 徳山竜光(TOKUYAMA, Ryukou)[JP/JP] 富田弥生(TOMITA, Yayoi)[JP/JP] 〒911-0813 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬株式会社内 Fukui, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーロパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: THIOUREA DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 チオ尿素誘導体</p> <p>(57) Abstract Antimicrobial thiourea derivatives of general formula (I) or salts thereof: (wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup> are each hydrogen, alkyl, cycloalkyl, nitrogen-protecting group, alkoxycarbonylalkyl or the like; and R is phenyl which may be substituted by halogeno, hydroxyl, mercapto, amino, cyano, nitro, carboxyl, carbamoyl, alkyl, cycloalkyl, alkoxyl, alkylamino, alkanoyl, arylcarbonyl, aryl, aralkyl, aryloxy, cycloalkyloxy containing a hetero-atom as a ring atom, a saturated heterocyclic group or the like).</p> <div data-bbox="649 1302 1396 1617"><p>(I)</p></div>		

下記一般式 (I) :



( $R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  は水素原子, アルキル基, シクロアルキル基, 窒素原子の保護基, アルコキシカルボニルアルキル基等を示し,  $R$  はフェニル基, 又は下記の置換基: ハロゲン原子, 水酸基, メルカプト基, アミノ基, シアノ基, ニトロ基, カルボキシ基, カルバモイル基, アルキル基, シクロアルキル基, アルコキシ基, アルキルアミノ基, アルカノイル基, アリールカルボニル基, アリール基, アラルキル基, アリールオキシ基, 環構成原子としてヘテロ原子を含むシクロアルキルオキシ基, 飽和複素環基等を有するフェニル基を示す) で表される抗菌性のチオ尿素誘導体又はその塩。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア国ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン				

## 明 細 書

## チオ尿素誘導体

## 技術分野

本発明は、抗菌剤として有用な新規なチオ尿素誘導体又はその塩に関するものである。

## 背景技術

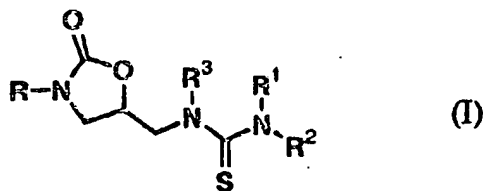
3-アリール-2-オキソオキサゾリジン骨格を有する化合物として、特開昭60-8277号公報及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 39巻, 673頁 (1996年) には、N-[(3-アリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル) メチル] アセトアミド誘導体が開示されており ; カレント・ファーマシューチカル・デザイン (Current Pharmaceutical Design), 2巻, 175頁 (1996年) や Journal of Medicinal Chemistry, 32巻, 1673頁 (1989年) には、3-アリール-5-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン誘導体や3-アリール-5-ハロゲンメチル-2-オキソオキサゾリジン誘導体等の化合物が開示されており ; 特開平9-316073号公報には、N-(3-ヘテロアリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル) メチルチオアセトアミド誘導体やN-(3-ヘテロアリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル) メチル-N'-メチルチオ尿素誘導体等が開示されている。これらの化合物は、オキサゾリジノン系抗菌剤とよばれ、グラム陽性菌に対して抗菌活性を有することが知られている (Hayakawa, I., ファインケミカル, 27(1), pp. 37-45, 1998)。しかしながら、これらの化合物の抗菌活性は未だ十分とは言えず、より優れた抗菌剤の開発が望まれている。

## 発明の開示

感染症の治療剤として、抗生物質や合成抗菌剤等の作用メカニズムの異なる多種の抗菌剤が臨床に供されている。しかし、これらの抗菌剤の使用においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA ; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 等の細菌に代表される多剤耐性菌の出現が世界的な問題となってきた。本発明の課題は、標準菌のみならず多剤耐性菌を含めた臨床分離株に対しても優れた抗菌活性を有する化合物を提供することにある。

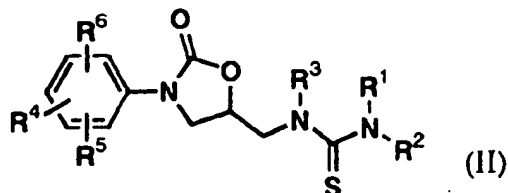
本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、下記の一般式で表される新規なチオ尿素誘導体又はその塩が、標準菌のみならず他剤耐性菌を含めた臨床分離株に対しても優れた抗菌活性を有することを見出し、本発明を完成させた。

即ち、本発明は次の一般式 (I) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、各々独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、窒素原子の保護基、アルコキシカルボニルアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいベンジル基を示し； $R$ は置換されていてもよいフェニル基を示す) で表されるチオ尿素誘導体又はその塩を提供するものである。

上記発明の好ましい態様によれば、下記の一般式 (II) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、各々独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、窒素原子の保護基、アルコキシカルボニルアルキル基、置換されてい

てもよいアミノ基、置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいベンジル基を示し； $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルチオ基、置換されていてもよいアルキルアミノ基、置換されていてもよいジアルキルアミノ基、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいアルカノイル基、置換されていてもよいハロゲノアルカノイル基、置換されていてもよいアルカンスルホニル基、置換されていてもよいアリールカルボニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリールオキシ基、環構成原子としてヘテロ原子を含み置換されていてもよいシクロアルキルオキシ基、又は置換されていてもよい飽和複素環基を示すか、あるいは  $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  の任意の二つの基がベンゼン環と共に置換されていてもよい炭化水素縮合環を形成してもよい）で表されるチオ尿素誘導体又はその塩が提供される。

別の観点からは、本発明により、上記のチオ尿素誘導体又はその塩を有効成分として含む医薬が提供される。本発明により提供される医薬は、例えば、抗菌剤として好適に用いることができる。さらに別の観点からは、上記医薬の製造のための上記のチオ尿素誘導体又はその塩の使用；並びに、感染症の治療方法であって、上記のチオ尿素誘導体又はその塩の治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明のチオ尿素誘導体の好ましい態様である前記一般式 (II) の化合物について具体的に説明する。この化合物は一般式 (I) で表される本発明のチオ尿素

誘導体において、Rとして特定の置換フェニル基又は無置換フェニル基を有していることを特徴としている。もともと、本発明の範囲は前記一般式(II)の化合物に限定されることはなく、一般式(I)で表される化合物(Rとして置換又は無置換フェニル基を有する化合物)は、いずれも本発明の範囲に包含されることはいうまでもない。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> で示されるアルキル基としては、炭素数 1～6 個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基等を挙げることができ、シクロアルキル基としては、炭素数 3～6 個のシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基を挙げることができる。本明細書において、「シクロアルキル基」という用語は、シクロアルキル部分を含むアルキル基(例えばシクロプロピルメチル基など)を包含する概念として用いる。アリール基としては、例えば、フェニル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピラジン-2-イル基、ピラジン-3-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ナフタレン-1-イル基、ナフタレン-2-イル基、ベンゾフラン-4-イル基、ベンゾフラン-5-イル基、ベンゾフラン-6-イル基、ベンゾフラン-7-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-4-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-6-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-7-イル基等の単環又は多環の芳香環を挙げることができる。

また、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> で示される窒素原子の保護基としては、該窒素原子が反応に関与すべきでない系において実質的に不活性であって、かつ、特定の脱保護反応の条件下で容易に開裂できるものならばいかなるものを用いてもよい。保護基として、例えば、アルカノイル基、ハロゲンアルカノイル基、アリールカ

ルボニル基, アリールオキシカルボニル基, アラルキルオキシカルボニル基又はアルコキシカルボニル基等を挙げることができる。より具体的には、アルカノイル基としては、例えば、ホルミル基, アセチル基, プロピオニル基, ブチリル基, ピバロイル基等を挙げることができる。ハロゲノアルカノイル基としては上記のアルカノイル基に1個又は2個以上の同一又は異なるハロゲン原子が置換することができ、ハロゲン原子としてはフッ素原子, 塩素原子, 臭素原子又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。例えば、フルオロアセチル基, ジフルオロアセチル基, トリフルオロアセチル基, クロロアセチル基, ジクロロアセチル基, トリクロロアセチル基等を挙げることができる。また、アリールカルボニル基としては、例えば、ベンゾイル基, 4-フェニルベンゾイル基, 4-メトキシベンゾイル基, 2-ニトロベンゾイル基, 2-(ベンゾイルオキシメチル)ベンゾイル基等を挙げることができる。アリールオキシカルボニル基としては、例えば、フェニルオキシカルボニル基, 2, 4, 6-トリ-n-ブチルフェニルオキシカルボニル基等を挙げることができる。アラルキルオキシカルボニル基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基, 4-メトキシベンジルオキシカルボニル基, 4-ブロモベンジルオキシカルボニル基, 2, 4, 6-トリメチルベンジルオキシカルボニル基等を挙げることができ、アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基, エトキシカルボニル基, n-プロポキシカルボニル基, tert-ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。

$R^1$ ,  $R^2$  及び  $R^3$  で示されるアルコキシカルボニルアルキル基としては、例えば、メトキシカルボニルエチル基, エトキシカルボニルエチル基, n-プロポキシカルボニルエチル基, イソプロポキシカルボニルエチル基, n-ブトキシカルボニルエチル基, sec-ブトキシカルボニルエチル基, tert-ブトキシカルボニルエチル基, メトキシカルボニルプロピル基, エトキシカルボニルプロピル基, n-プロポキシカルボニルプロピル基, イソプロポキシカルボニルプロピル基, n-ブトキシカルボニルプロピル基, sec-ブトキシカルボニルプロピル基, tert-ブトキシカルボニルプロピル基, エトキシカルボニルブチル基等を挙げることができる。

本発明の前記一般式 (II) 中、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれを用いてもよい。アルケニル基としては、例えば、炭素数 2～4 個のアルケニル基を用いることができ、より具体的には、例えば、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基等を挙げることができる。アルキニル基としては、例えば、炭素数 2～4 個のアルキニル基を用いることができ、より具体的には、例えば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基等を挙げることができる。また、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  で示されるアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基等を挙げることができる。

$R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  で示されるアルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基としては、例えば、炭素数 1～6 個の鎖状あるいは環状のアルキル基で置換されたアミノ基を用いることができる。より具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノ基、*N*-イソプロピル-*N*-メチルアミノ基、*N*-*n*-ブチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-イソブチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-*sec*-ブチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-*tert*-ブチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-*n*-ペンチルアミノ基、*N*-イソペンチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-ネオペンチルアミノ基、*N*-*n*-ヘキシル-*N*-メチルアミノ基、



シクロプロピルアミノ基, シクロブチルアミノ基, シクロペンチルアミノ基, シクロヘキシルアミノ基, N-シクロプロピル-N-メチルアミノ基, N-シクロブチル-N-メチルアミノ基, N-シクロペンチル-N-メチルアミノ基, N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ基等を挙げることができる。

また、 $R^4$ ,  $R^5$  及び  $R^6$  で示されるアルキルアミノカルボニル基又はジアルキルアミノカルボニル基としては、例えば、炭素数1～6個の鎖状あるいは環状のアルキル基で置換されたアミノカルボニル基を用いることができる。より具体的には、例えば、メチルアミノカルボニル基, エチルアミノカルボニル基, n-プロピルアミノカルボニル基, イソプロピルアミノカルボニル基, n-ブチルアミノカルボニル基, イソブチルアミノカルボニル基, sec-ブチルアミノカルボニル基, tert-ブチルアミノカルボニル基, n-ペンチルアミノカルボニル基, イソペンチルアミノカルボニル基, ネオペンチルアミノカルボニル基, n-ヘキシルアミノカルボニル基, ジメチルアミノカルボニル基, ジエチルアミノカルボニル基, N-エチル-N-メチルアミノカルボニル基, N-メチル-N-n-プロピルアミノカルボニル基, N-イソプロピル-N-メチルアミノカルボニル基, N-n-ブチル-N-メチルアミノカルボニル基, N-イソブチル-N-メチルアミノカルボニル基, N-sec-ブチル-N-メチルアミノカルボニル基, N-tert-ブチル-N-メチルアミノカルボニル基, N-メチル-N-n-ペンチルアミノカルボニル基, N-イソペンチル-N-メチルアミノカルボニル基, N-メチル-N-ネオペンチルアミノカルボニル基, N-n-ヘキシル-N-メチルアミノカルボニル基, シクロプロピルアミノカルボニル基, シクロブチルアミノカルボニル基, シクロペンチルアミノカルボニル基, シクロヘキシルアミノカルボニル基, N-シクロプロピル-N-メチルアミノカルボニル基, N-シクロブチル-N-メチルアミノカルボニル基, N-シクロペンチル-N-メチルアミノカルボニル基, N-シクロヘキシル-N-メチルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

$R^4$ ,  $R^5$  及び  $R^6$  で示されるアルカノイル基としては、例えば、アセチル基, プロピオニル基, ブチリル基, イソブチリル基, バレリル基, イソバレリル基, ヘ

キサノイル基、ヘプタノイル基等を挙げることができる。ハロゲノアルカノイル基としては、例えば、上記のアルカノイル基に1個又は2個以上の同一又は異なるハロゲン原子が置換したものをを用いることができ、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。例えば、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基等を挙げることができる。アルカンスルホニル基としては、例えば、炭素数1～6個の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基置換スルホニル基を用いることができ、より具体的には、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、*n*-プロパンスルホニル基、イソプロパンスルホニル基、*n*-ブタンスルホニル基等を挙げることができる。アリールカルボニル基としては、例えば、ベンゾイル基、4-フェニルベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、2-ニトロベンゾイル基、2-(ベンゾイルオキシメチル)ベンゾイル基等を挙げることができる。アラルキル基としては、例えば、アリール基で置換された炭素数1～4個のアルキル基を用いることができ、より具体的には、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、(ピリジン-2-イル)メチル基、(ピリジン-3-イル)メチル基、(ピリジン-4-イル)メチル基等を挙げることができる。アリールオキシ基としては、例えば、フェニルオキシ基、ピリジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピラジニルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基等を挙げることができる。

環構成原子としてヘテロ原子を含むシクロアルキルオキシ基としては、例えば、アゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、ホモピペラジニルオキシ基、オキセタニルオキシ基、テトラヒドロフラニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、チエタニルオキシ基、テトラヒドロチオフェニルオキシ基、テトラヒドロチオピラニルオキシ基、オキサゾリジニルオキシ基、チアゾリジニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基、モルホリニルオキシ基、チオモルホリニルオキシ基、1-オキシド-4-チオモルホリニルオキシ基、1, 1-

ジオキシドー4-チオモルホリニルオキシ基, ホモピペリジルオキシ基, 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタニルオキシ基, 3,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクタニルオキシ基等を挙げることができる。飽和複素環基としては、例えば、アゼチジニル基, ピロリジニル基, オキサゾリジニル基, チアゾリジニル基, ピペリジル基, ピペラジニル基, オキセタニル基, テトラヒドロフラニル基, テトラヒドロピラニル基, チエタニル基, テトラヒドロチオフェニル基, テトラヒドロチオピラニル基, モルホリニル基, チオモルホリニル基, 1-オキシドー4-チオモルホリニル基, 1,1-ジオキシドー4-チオモルホリニル基, ホモピペリジル基, ホモピペラジニル基, 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタニル基, 3,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクタニル基等を挙げることができる。

また、 $R^4$ ,  $R^5$  及び  $R^6$  の任意の二つの基がベンゼン環と共に炭化水素縮合環を形成する場合の例としては、例えば、インダン-5-イル基, 1-インダン-5-イル基, インデン-5-イル基, インデン-6-イル基, 1-インダン-6-イル基, 2-インダン-5-イル基, 1,3-インダンジオン-5-イル基, ナフタレン-2-イル基, 1(2H)-ナフタレノン-6-イル基, 1(2H)-ナフタレノン-7-イル基, 1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-6-イル基, 1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレノン-6-イル基, 1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレノン-7-イル基, 1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレノン-6-イル基, 1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレノン-7-イル基, 1,2-ナフトキノ-6-イル基, 1,2-ナフトキノ-7-イル基, 1,4-ナフトキノ-6-イル基, フルオレン-2-イル基, フルオレン-3-イル基, フルオレノン-2-イル基, フルオレノン-3-イル基, アントラセン-2-イル基, アントラセン-3-イル基等を挙げることができる。

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、その置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存

在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。このような置換基としては、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基、ヒドロキシアルカノイル基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシアルカノイル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジルオキシアルカノイル基、アルキルアミノアルコキシ基、ジアルキルアミノアルコキシ基、アルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、ハロゲノアルキル基、オキソ基、アルキルオキシイミノ基、アリールオキシイミノ基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルアルキル基、カルバモイル基、アリール基、アラルキル基等を挙げることができる。

なお、本発明のチオ尿素誘導体において、Rが示す置換フェニル基としては、例えば、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-n-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-n-ブチルフェニル基、4-イソブチルフェニル基、4-n-ペンチルフェニル基、4-イソペンチルフェニル基、4-n-ヘキシルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-シクロブチルフェニル基、4-シクロペンチルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,5-ジメトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-n-プロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-n-ブトキシフェニル基、4-イソブトキシフェニル基、4-n-ペンチルオキシフェニル基、4-イソペンチルオキシフェニル基、4-n-ヘキシルオキシフェニル基、4-メチルアミノフェニル基、3-メチルアミノフェニル基、4-エチルアミノフェニル基、4-n-プロピルアミノフェニル基、4-イソプロピルアミノフェニル基、4-n-ブチルアミノフェニル基、4-イソブチルアミノフェニル基、4-n-ペンチルアミノフェニル基、4-イソペンチルアミノフェニル基、4-n-ヘキ

シルアミノフェニル基, 4-ジメチルアミノフェニル基, 4-(N-エチル-N-  
 メチルアミノ)フェニル基, 4-(N-メチル-N-n-プロピルアミノ)フェ  
 ニル基, 4-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)フェニル基, 4-(N-  
 n-ブチル-N-メチルアミノ)フェニル基, 4-(N-イソブチル-N-メチル  
 アミノ)フェニル基, 4-(N-メチル-N-n-ペンチルアミノ)フェニル基, 4  
 -(N-イソペンチル-N-メチルアミノ)フェニル基, 4-(N-n-ヘキシル  
 -N-メチルアミノ)フェニル基, 4-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノ]  
 フェニル基, 4-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノ]-3-フルオロフェ  
 ニル基, 4-[(2-ジメチルアミノエチル)アミノ]-3,5-ジフルオロフェ  
 ニル基, 4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ]フェ  
 ニル基, 4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ]-3-  
 フルオロフェニル基, 4-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルア  
 ミノ]-3,5-ジフルオロフェニル基, 4-[(2-ジエチルアミノエチル)  
 アミノ]フェニル基, 4-[(2-ジエチルアミノエチル)アミノ]-3-フル  
 オロフェニル基, 4-[(2-ジエチルアミノエチル)アミノ]-3,5-ジフ  
 ルオロフェニル基, 4-[N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-メチルア  
 ミノ]フェニル基, 4-[N-(2-ジエチルアミノエチル)-N-メチルア  
 ミノ]-3-フルオロフェニル基, 4-[N-(2-ジエチルアミノエチル)  
 -N-メチルアミノ]-3,5-ジフルオロフェニル基, 4-シクロプロピルア  
 ミノフェニル基, 4-シクロブチルアミノフェニル基, 4-シクロペンチルアミ  
 ノフェニル基, 4-シクロヘキシルアミノフェニル基, 4-アセチルフェニル基,  
 4-アセチル-3-フルオロフェニル基, 4-プロピオニルフェニル基, 3-フ  
 ルオロ-4-プロピオニルフェニル基, 4-ブチリルフェニル基, 4-ブチリル  
 -3-フルオロフェニル基, 4-イソブチリルフェニル基, 3-フルオロ-4-  
 イソブチリルフェニル基, 4-バレリルフェニル基, 3-フルオロ-4-バレリ  
 ルフェニル基, 4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル基, 4-(ヒドロ  
 キシメチル)フェニル基, 4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル基, 4-(2

ーヒドロキシエチル) フェニル基, 4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロフェニル基, 4-(3-ジメチルアミノプロポキシ) フェニル基, 4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-3-フルオロフェニル基, 4-(4-ジメチルアミノブトキシ) フェニル基, 4-(4-ジメチルアミノブトキシ)-3-フルオロフェニル基, 4-(2-メトキシエトキシ) フェニル基, 3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) フェニル基, 4-(アゼチジン-1-イル) フェニル基, 4-(アゼチジン-1-イル)-3-フルオロフェニル基, 4-(アゼチジン-1-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル基, 4-(3-オキソアゼチジン-1-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4-(3-オキソアゼチジン-1-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(3-オキソアゼチジン-1-イル) フェニル基, 4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) フェニル基, 4-[3-(2-メトキシエトキシ) アゼチジン-1-イル] フェニル基, 3-フルオロ-4-[3-(2-メトキシエトキシ) アゼチジン-1-イル] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[3-(2-メトキシエトキシ) アゼチジン-1-イル] フェニル基, 4-(3-アミノアゼチジン-1-イル) フェニル基, 4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-3-フルオロフェニル基, 4-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル) フェニル基, 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)-3-フルオロフェニル基, 4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-(ピロリジン-1-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-イル) フェニル基, 4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)

フェニル基, 3-フルオロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) フェニル基, 4-(3-オキソピロリジン-1-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4-(3-オキソピロリジン-1-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(3-オキソピロリジン-1-イル) フェニル基, 4-(3-メトキシピロリジン-1-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル) フェニル基, 4-[3-(2-メトキシエトキシ)ピロリジン-1-イル] フェニル基, 3-フルオロ-4-[3-(2-メトキシエトキシ)ピロリジン-1-イル] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[3-(2-メトキシエトキシ)ピロリジン-1-イル] フェニル基, 4-(3-アミノピロリジン-1-イル) フェニル基, 4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル基, 4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル) フェニル基, 4-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル基, 4-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-(ピペリジン-1-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4-(ピペリジン-1-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル) フェニル基, 4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) フェニル基, 4-(4-オキソピペリジン-1-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4-(4-オキソピペリジン-1-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(4-オキソピペリジン-1-イル) フェニル基, 4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル基, 4-[4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン-1-イル] フェニル基,

3-フルオロ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン-1-イル]フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン-1-イル]フェニル基, 4-(4-アミノピペリジン-1-イル)フェニル基, 4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル基, 4-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)フェニル基, 4-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル基, 4-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-(ピペラジン-1-イル)フェニル基, 3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル基, 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル基, 3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル基, 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル基, 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル基, 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-(4-n-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル基, 3-フルオロ-4-(4-n-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(4-n-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル基, 4-(4-n-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル基, 4-(4-n-ブチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル基, 4-(4-n-ブチルピペラジン-1-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-(4-ヒドロキシアセチルピペラジン-1-イル)フェニル基, 3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシアセチルピペラジン-1-イル)フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(4-ヒドロキシアセチルピペラジン-1-イル)フェニル基, 4-(4-ベンジルオキシアセチルピペラジン-1-イル)フェニル基, 4-(4-ベンジルオキシアセチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル基, 4-(4-ベンジルオキシアセチルピペラジン-1-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-[4-(3-メトキシプロピオ



ニル) ピペラジン-1-イル] フェニル基, 3-フルオロ-4-[4-(3-メ  
 トキシプロピオニル) ピペラジン-1-イル] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ  
 -4-[4-(3-メトキシプロピオニル) ピペラジン-1-イル] フェニル基,  
 4-[4-(3-エトキシプロピオニル) ピペラジン-1-イル] フェニル基, 4  
 -[4-(3-エトキシプロピオニル) ピペラジン-1-イル] -3-フルオロ  
 フェニル基, 4-[4-(3-エトキシプロピオニル) ピペラジン-1-イル] -  
 3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-[4-(2-エトキシカルボニルエチル)  
 ピペラジン-1-イル] フェニル基, 4-[4-(2-エトキシカルボニルエチ  
 ル) ピペラジン-1-イル] -3-フルオロフェニル基, 4-[4-(2-エト  
 キシカルボニルエチル) ピペラジン-1-イル] -3, 5-ジフルオロフェニル  
 基, 4-[4-(2-メトキシカルボニルエチル) ピペラジン-1-イル] フェ  
 ニル基, 3-フルオロ-4-[4-(2-メトキシカルボニルエチル) ピペラジ  
 ン-1-イル] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[4-(2-メトキシカ  
 ルボニルエチル) ピペラジン-1-イル] フェニル基, 4-[4-(2-カルボ  
 キシエチル) ピペラジン-1-イル] フェニル基, 4-[4-(2-カルボキシ  
 エチル) ピペラジン-1-イル] -3-フルオロフェニル基, 4-[4-(2-  
 カルボキシエチル) ピペラジン-1-イル] -3, 5-ジフルオロフェニル基, 4  
 -(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル) フェニル基, 4-(4  
 -ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル) -3-フルオロフェニル基,  
 4-(4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-1-イル) -3, 5-ジフル  
 オロフェニル基, 4-(モルホリン-4-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4  
 -(モルホリン-4-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(モルホリ  
 ン-4-イル) フェニル基, 4-(チオモルホリン-4-イル) フェニル基, 3  
 -フルオロ-4-(チオモルホリン-4-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオ  
 ロ-4-(チオモルホリン-4-イル) フェニル基, 4-(1-オキシドチオモ  
 ルホリン-4-イル) フェニル基, 3-フルオロ-4-(1-オキシドチオモル  
 ホリン-4-イル) フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(1-オキシドチオ

モルホリン-4-イル) フェニル基, 4-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) フェニル基, 4-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-3-フルオロフェニル基, 4-(1, 1-ジオキ<sup>2</sup>シドチオモルホリン-4-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル基, 3-メトキシ-4-(モルホリン-4-イル) フェニル基, 3-エトキシ-4-(モルホリン-4-イル) フェニル基, 4-(モルホリン-4-イル)-3-n-プロポキシフェニル基, 3-(2-メトキシエトキシ)-4-(モルホリン-4-イル) フェニル基, 4-フェノキシフェニル基, 3-フルオロ-4-フェノキシフェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-フェノキシフェニル基, 4-(ピリジン-4-イル) オキシフェニル基, 3-フルオロ-4-(ピリジン-4-イル) オキシフェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(ピリジン-4-イル) オキシフェニル基, 4-(ピリジン-3-イル) オキシフェニル基, 3-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル) オキシフェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(ピリジン-3-イル) オキシフェニル基, 4-(ピリジン-2-イル) オキシフェニル基, 3-フルオロ-4-(ピリジン-2-イル) オキシフェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イル) オキシフェニル基, 4-(フラン-2-イル) オキシフェニル基, 3-フルオロ-4-(フラン-2-イル) オキシフェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(フラン-2-イル) オキシフェニル基, 4-(フラン-3-イル) オキシフェニル基, 3-フルオロ-4-(フラン-3-イル) オキシフェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(フラン-3-イル) オキシフェニル基, 4-(チオフェン-2-イル) オキシフェニル基, 3-フルオロ-4-(チオフェン-2-イル) オキシフェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(チオフェン-2-イル) オキシフェニル基, 4-(チオフェン-3-イル) オキシフェニル基, 3-フルオロ-4-(チオフェン-3-イル) オキシフェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル) オキシフェニル基, 4-[(N-メチルアゼチジン-3-イル) オキシ] フェニル基, 3-フルオロ-4-[(N-メチルアゼチジン-3-イル) オキシ] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[(N-メチルアゼチジン-3

-イル) オキシ] フェニル基, 4- [(N-エチルアゼチジン-3-イル) オキシ] フェニル基, 4- [(N-エチルアゼチジン-3-イル) オキシ] -3-フルオロフェニル基, 4- [(N-エチルアゼチジン-3-イル) オキシ] -3, 5-ジフルオロフェニル基, 4- [(N-n-プロピルアゼチジン-3-イル) オキシ] フェニル基, 3-フルオロ-4-[(N-n-プロピルアゼチジン-3-イル) オキシ] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[(N-n-プロピルアゼチジン-3-イル) オキシ] フェニル基, 4- [(N-n-ブチルアゼチジン-3-イル) オキシ] フェニル基, 4- [(N-n-ブチルアゼチジン-3-イル) オキシ] -3-フルオロフェニル基, 4- [(N-n-ブチルアゼチジン-3-イル) オキシ] -3, 5-ジフルオロフェニル基, 4- [(N-ヒドロキシアセチルアゼチジン-3-イル) オキシ] フェニル基, 3-フルオロ-4-[(N-ヒドロキシアセチルアゼチジン-3-イル) オキシ] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[(N-ヒドロキシアセチルアゼチジン-3-イル) オキシ] フェニル基, 4- [[N-(3-メトキシプロピオニル) アゼチジン-3-イル] オキシ] フェニル基, 3-フルオロ-4-[[N-(3-メトキシプロピオニル) アゼチジン-3-イル] オキシ] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[[N-(3-メトキシプロピオニル) アゼチジン-3-イル] オキシ] フェニル基, 4- [(N-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル基, 3-フルオロ-4-[(N-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[(N-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル基, 4- [(N-エチルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル基, 4- [(N-エチルピペリジン-4-イル) オキシ] -3-フルオロフェニル基, 4- [(N-エチルピペリジン-4-イル) オキシ] -3, 5-ジフルオロフェニル基, 4- [(N-n-プロピルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル基, 3-フルオロ-4-[(N-n-プロピルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[(N-n-プロピルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル基, 4- [(N-n-ブチルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル基, 4- [(N-n-ブチル

ピペリジン-4-イル) オキシ] - 3-フルオロフェニル基, 4-[(N-n-ブチルピペリジン-4-イル) オキシ] - 3, 5-ジフルオロフェニル基, 4-[(N-ヒドロキシアセチルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル基, 3-フルオロ-4-[(N-ヒドロキシアセチルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[(N-ヒドロキシアセチルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル基, 4-[[N-(3-メトキシプロピオニル) ピペリジン-4-イル] オキシ] フェニル基, 3-フルオロ-4-[[N-(3-メトキシプロピオニル) ピペリジン-4-イル] オキシ] フェニル基, 3, 5-ジフルオロ-4-[[N-(3-メトキシプロピオニル) ピペリジン-4-イル] オキシ] フェニル基, インダン-5-イル基, 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル基, 1-インダノン-5-イル基等を挙げることができるが、これらに限定されることはない。

一般式 (I) で表される本発明のチオ尿素誘導体はオキサゾリジン環内に1個の不斉炭素を有しており、置換基の種類に応じてさらに1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合がある。本発明の化合物に存在する不斉炭素は、それぞれ独立に (S) 又は (R) 配置を取ることができ、1個又は2個以上の不斉炭素に基づく光学異性体やジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

一般式 (I) で表される本発明のチオ尿素誘導体は、所望により塩、好ましくは薬理的に許容しうる塩に変換することができ、また、生成した塩から遊離形態の化合物に変換することもできる。本発明の化合物の塩としては、薬理的に許容しうる塩が好ましく、酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩もしくはリン酸塩等の鉱酸塩、又は、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マンデル酸塩、10-カンファースルホン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸塩もしくは

2-ヒドロキシグルタル酸塩等の有機酸塩等を用いることができる。また、アルカリ付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩もしくはアンモニウム塩等の無機アルカリ塩、又は、エタノールアミン塩もしくはN、N-ジアルキルエタノールアミン、トリエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン塩等の有機塩基の塩等を用いることができる。

一般式 (I) で表される本発明のチオ尿素誘導体又はその塩は、製造条件により任意の結晶形として存在することができ、また、任意の水和物又は溶媒和物として存在することもできるが、これらの結晶形、水和物及び溶媒和物並びにそれらの混合物も本発明の範囲に包含される。

一般式 (I) で表される本発明の好ましい化合物として以下の化合物を挙げることができるが、本発明の範囲はこれらの例に限定されるものではない。

- (1) N-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチルチオ尿素；
- (2) (S)-N-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチルチオ尿素；
- (3) N-メチル-N'-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチルチオ尿素；
- (4) (S)-N-メチル-N'-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチルチオ尿素；
- (5) (S)-N-[3-(4-メチルフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素；
- (6) (S)-N-メチル-N'-[3-(4-メチルフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素；
- (7) N-[3-(4-メチルフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素；
- (8) N-メチル-N'-[3-(4-メチルフェニル)-2-オキソオキサゾリ

ジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(9) (S) -N- [3- (3-メチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(10) (S) -N-メチル-N' - [3- (3-メチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(11) (S) -N- [3- (3, 4-ジメチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(12) (S) -N- [3- (3, 4-ジメチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素 ;

(13) (S) -N- [3- (4-エチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(14) (S) -N- [3- (4-エチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素 ;

(15) (S) -N- [2-オキソ-3- (4-n-プロピルフェニル) オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(16) (S) -N-メチル-N' - [2-オキソ-3- (4-n-プロピルフェニル) オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(17) (S) -N- [3- (4-イソプロピルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(18) (S) -N- [3- (4-イソプロピルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素 ;

(19) (S) -N- [3- (4-n-ブチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(20) (S) -N- [3- (4-n-ブチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素 ;

(21) (S) -N- [3- (4-イソブチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

- (22) (S) -N- [3 - (4 - イソブチルフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチル - N' - メチルチオ尿素 ;
- (23) (S) -N- [2 - オキソ - 3 - (4 - n - ペンチルフェニル) オキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (24) (S) -N- メチル - N' - [2 - オキソ - 3 - (4 - n - ペンチルフェニル) オキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (25) (S) -N- [3 - (4 - n - ヘキシルフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (26) (S) -N- [3 - (4 - n - ヘキシルフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチル - N' - メチルチオ尿素 ;
- (27) (S) -N- [3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (28) (S) -N- [3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチル - N' - メチルチオ尿素 ;
- (29) (S) -N- [3 - (4 - エトキシフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (30) (S) -N- [3 - (4 - エトキシフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチル - N' - メチルチオ尿素 ;
- (31) (S) -N- [2 - オキソ - 3 - (4 - n - プロポキシフェニル) オキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (32) (S) -N- メチル - N' - [2 - オキソ - 3 - (4 - n - プロポキシフェニル) オキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (33) (S) -N- [3 - (4 - イソプロポキシフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (34) (S) -N- [3 - (4 - イソプロポキシフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチル - N' - メチルチオ尿素 ;
- (35) (S) -N- [3 - (4 - n - ブトキシフェニル) - 2 - オキソオキサゾリ

ジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(36) (S) -N- [3- (4-n-ブトキシフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素 ;

(37) (S) -N- [2-オキソ-3- (4-n-ペンチルオキシフェニル) オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(38) (S) -N-メチル-N'- [2-オキソ-3- (4-n-ペンチルオキシフェニル) オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(39) (S) -N- [3- (4-n-ヘキシルオキシフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(40) (S) -N- [3- (4-n-ヘキシルオキシフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素 ;

(41) (S) -N- [3- (4-アセチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(42) (S) -N- [3- (4-アセチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素 ;

(43) (S) -N- [2-オキソ-3- (4-プロピオニルフェニル) オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(44) (S) -N-メチル-N'- [2-オキソ-3- (4-プロピオニルフェニル) オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(45) (S) -N- [3- (4-ブチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(46) (S) -N- [3- (4-ブチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素 ;

(47) (S) -N- [3- (4-イソブチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(48) (S) -N- [3- (4-イソブチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素 ;



(49) (S) -N- [2-オキソ-3-(4-バレリルフェニル) オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(50) (S) -N-メチル-N' - [2-オキソ-3-(4-バレリルフェニル) オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(51) (S) -N- [3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロフェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(52) (S) -N- [3-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-3-フルオロフェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(53) (S) -N- [3-[4-(4-ジメチルアミノブトキシ)-3-フルオロフェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(54) (S) -N- [3-[3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(55) (S) -N- [3-[3-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素;

(56) (S) -N- [3-[4-(アゼチジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(57) (S) -N- [3-[4-(アゼチジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素;

(58) (S) -N- [3-[4-(アゼチジン-1-イル)-3-フルオロフェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(59) (S) -N- [3-[4-(アゼチジン-1-イル)-3-フルオロフェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素;

(60) (S) -N- [3-[3-フルオロ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(61) (S) -N- [3-[3-フルオロ-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素;

- (62) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-[3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン-1-イル] フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;
- (63) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-[3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン-1-イル] フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素;
- (64) (S) -N- [2-オキソ-3-[4-(ピロリジン-1-イル) フェニル] オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;
- (65) (S) -N-メチル-N'- [2-オキソ-3-[4-(ピロリジン-1-イル) フェニル] オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;
- (66) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;
- (67) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素;
- (68) (S) -N- [2-オキソ-3-[4-(ピペリジン-1-イル) フェニル] オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;
- (69) (S) -N-メチル-N'- [2-オキソ-3-[4-(ピペリジン-1-イル) フェニル] オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;
- (70) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-(ピペリジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;
- (71) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-(ピペリジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素;
- (72) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;
- (73) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素;

(74) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン-1-イル] フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(75) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-[4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン-1-イル] フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素 ;

(76) (S) -N- [3- [4-(モルホリン-4-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(77) (S) -N-メチル-N'- [3- [4-(モルホリン-4-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(78) N- [3- [3-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(79) N- [3- [3-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素 ;

(80) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(81) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素 ;

(82) (S) -N- [2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル) フェニル] オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(83) (S) -N-メチル-N'- [2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル) フェニル] オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(84) N- [3- [3-フルオロ-4-(チオモルホリン-4-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(85) N- [3- [3-フルオロ-4-(チオモルホリン-4-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素 ;

(86) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-(チオモルホリン-4-イル)

フェニル] - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(87) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4- (チオモルホリン-4-イル) フェニル] - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素 ;

(88) (S) -N- [3- [4- (1-オキシドチオモルホリン-4-イル) フェニル] - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(89) (S) -N-メチル-N' - [3- [4- (1-オキシドチオモルホリン-4-イル) フェニル] - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(90) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4- (1-オキシドチオモルホリン-4-イル) フェニル] - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(91) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4- (1-オキシドチオモルホリン-4-イル) フェニル] - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素 ;

(92) (S) -N- [3- [4- (1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) フェニル] - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(93) (S) -N- [3- [4- (1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) フェニル] - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素 ;

(94) (S) -N- [3- [4- (1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) -3-フルオロフェニル] - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 ;

(95) (S) -N- [3- [4- (1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) -3-フルオロフェニル] - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素 ;

(96) (S) -N- [2-オキソ-3- [4- (ピペラジン-1-イル) フェニル] - 2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N' -メチルチオ尿素 ;

ル] オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(97) (S)-N-メチル-N'-[2-オキソ-3-[4-(ピペラジン-1-イル) フェニル] オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(98) (S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル) フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(99) (S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル) フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素;

(100) (S)-N-[3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(101) (S)-N-メチル-N'-[3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(102) (S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(103) (S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素;

(104) (S)-N-[3-[4-(4-n-ブチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(105) (S)-N-[3-[4-(4-n-ブチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素;

(106) (S)-N-[3-[4-(4-ヒドロキシアセチルピペラジン-1-イル) フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(107) (S)-N-[3-[4-(4-ヒドロキシアセチルピペラジン-1-イル) フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素;

(108) (S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシアセチルピペ

ラジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(109) (S) -N- [3- [3-フルオロ-4-(4-ヒドロキシアセチルピペラジン-1-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素;

(110) (S) -N-エチル-N'-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチルチオ尿素;

(111) (S) -N-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチル-N'-n-プロピルチオ尿素;

(112) (S) -N-n-ブチル-N'-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチルチオ尿素;

(113) (S) -N-シクロプロピル-N'-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチルチオ尿素;

(114) (S) -N-アミノ-N'-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチルチオ尿素;

(115) (S) -N-メチルアミノ-N'-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチルチオ尿素;

(116) (S) -N-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチル-N'-フェニルチオ尿素;

(117) (S) -N-ベンジル-N'-(2-オキソ-3-フェニルオキサゾリジン-5-イル) メチルチオ尿素;

(118) (S) -N- [3-(4-エテニルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(119) (S) -N- [3-(4-メタンスルホニルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(120) (S) -N- [3-(4-ベンジルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

- (121) (S) -N- [3 - (4 - メチルチオフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (122) (S) -N- [3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (123) (S) -N- [3 - (4 - ベンゾイルフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (124) (S) -N- [3 - [3 - フルオロ - 4 - [4 - (3 - メトキシプロピオニル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (125) (S) -N- [3 - [3 - フルオロ - 4 - [4 - (3 - メトキシプロピオニル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチル - N' - メチルチオ尿素 ;
- (126) (S) -N- [3 - [4 - [4 - (2 - エトキシカルボニルエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - フルオロフェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (127) (S) -N- [3 - [4 - [4 - (2 - エトキシカルボニルエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - フルオロフェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチル - N' - メチルチオ尿素 ;
- (128) (S) -N- [2 - オキソ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) オキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (129) (S) -N- [3 - [3 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) オキシフェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (130) (S) -N- [3 - (インダン - 5 - イル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素 ;
- (131) (S) -N- [3 - (インダン - 5 - イル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチル - N' - メチルチオ尿素 ;
- (132) (S) -N- [2 - オキソ - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタ

レン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(133) (S) -N-メチル-N' - [2-オキソ-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル) オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

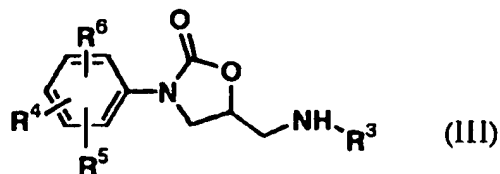
(134) (S) -N- [3-(1-インダノン-5-イル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素;

(135) (S) -N- [3-(1-インダノン-5-イル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素; 及び

(136) (S) -N- [3-[4-(3-アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素

一般式 (I) で表される本発明のチオ尿素誘導体は、以下に記載する方法により製造することができるが、当該化合物の製造方法はこれらの方法に限定されるわけではない。また、下記の製造方法では、上記一般式 (II) で表される化合物について具体的に説明するが、本発明の化合物は一般式 (II) の化合物に限定されることはない。本明細書の実施例には、本発明のチオ尿素誘導体の代表的化合物について具体的かつ詳細な製造方法が説明されている。従って、下記の一般的説明及び実施例の具体的説明を参照しつつ、原料化合物、反応試薬、及び反応条件などを適宜選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、当業者は、上記一般式 (I) に包含される本発明の化合物はいずれも容易に製造可能である。

本発明のチオ尿素誘導体の製造方法の第一の様式によれば、前記一般式 (II) で表される化合物のうち  $R^2$  が水素原子である化合物は、次の一般式 (III) :



(式中、 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  及び  $R^6$  は前述と同意義を示す。)

で表される 5-アミノメチル-3-アリール-2-オキソオキサゾリジン誘導体と、次の一般式 (IV) :  $SCN-R^1$  (式中、 $R^1$  は前述と同意義を示す) で表



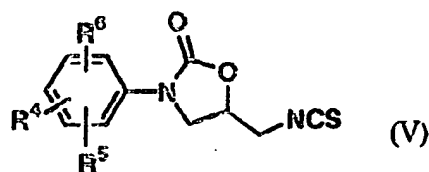
されるイソチオシアネート誘導体とを、無溶媒あるいは溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下で反応させ、さらに必要に応じて脱保護させることにより製造することができる。

一般式 (III) で表される化合物と一般式 (IV) で表される化合物との反応に使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、*n*-ブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒、アセトン、アセトニトリル、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラメチレンスルホン、テトラメチレンスルホキシド、ヘキサメチルホスフォリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等の有機塩基系溶媒、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、あるいはこれらの混合溶媒等が挙げられ、また、使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン等の有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基等が挙げられ、いずれの反応も氷冷下から200℃までの範囲で行われる。

本製造方法の脱保護反応は、窒素原子の保護基  $R^1$  及び  $R^3$  の種類に応じて種々の方法により行うことができる。例えば、 $R^1$  及び  $R^3$  が低級アルカノイル基、ハロゲン低級アルカノイル基、アリールカルボニル基の様なアミド構造を形成する保護基の場合には、酸又はアルカリを用いた加水分解反応により脱保護し製造することができる。アミドの加水分解反応はそれ自体公知の方法で、酸性加水分解には塩酸、硫酸等の酸を用いることができ、アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリを用いることができる。これらの酸又は

アルカリは水溶液として用いることもできるが、メタノール、エタノール、*n*-ブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノール等の有機溶媒や含水有機溶媒として用いることもできる。また、反応は室温から溶媒の加熱還流温度までの範囲で行われる。また、窒素原子の保護基  $R^1$  及び  $R^3$  がアリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基の様なウレタン構造を形成する保護基の場合には、無溶媒あるいは酢酸、酢酸エチル、1,4-ジオキサン、水、メタノール、エタノール又はこれらの混合物等の溶媒中、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等の酸で処理することにより脱保護し製造することができる。反応は氷冷下から 200℃までの範囲で行うことができる。

本発明化合物の製造方法の第二の様式によれば、前記一般式 (II) で表される化合物のうち  $R^3$  が水素原子である化合物は、次の一般式 (V) :



(式中、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は前述と同意義を示す。)

で表されるイソチオシアネート誘導体と、次の一般式 (VI) :  $R^1-NH-R^2$  (式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は前述と同意義を示す) で表されるアミン誘導体とを、無溶媒あるいは溶媒中で反応させ、さらに必要に応じて脱保護反応させることにより製造することができる。

一般式 (V) で表される化合物と一般式 (VI) で表される化合物との反応に使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、*n*-ブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒、アセトン、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラメチレンスルホン、テトラメチレンスルホキシド、ヘキサメチルホスフォリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、

ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等の有機塩基系溶媒、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、あるいはこれらの混合溶媒等が挙げられ、反応は氷冷下から200℃までの範囲で行われる。

本製造方法の脱保護反応は、窒素原子の保護基 $R^1$ 及び $R^2$ の種類に応じて、第一の製造様式で記載した脱保護反応の条件に従い、加水分解反応あるいは酸で処理することにより容易に脱保護を行うことができる。

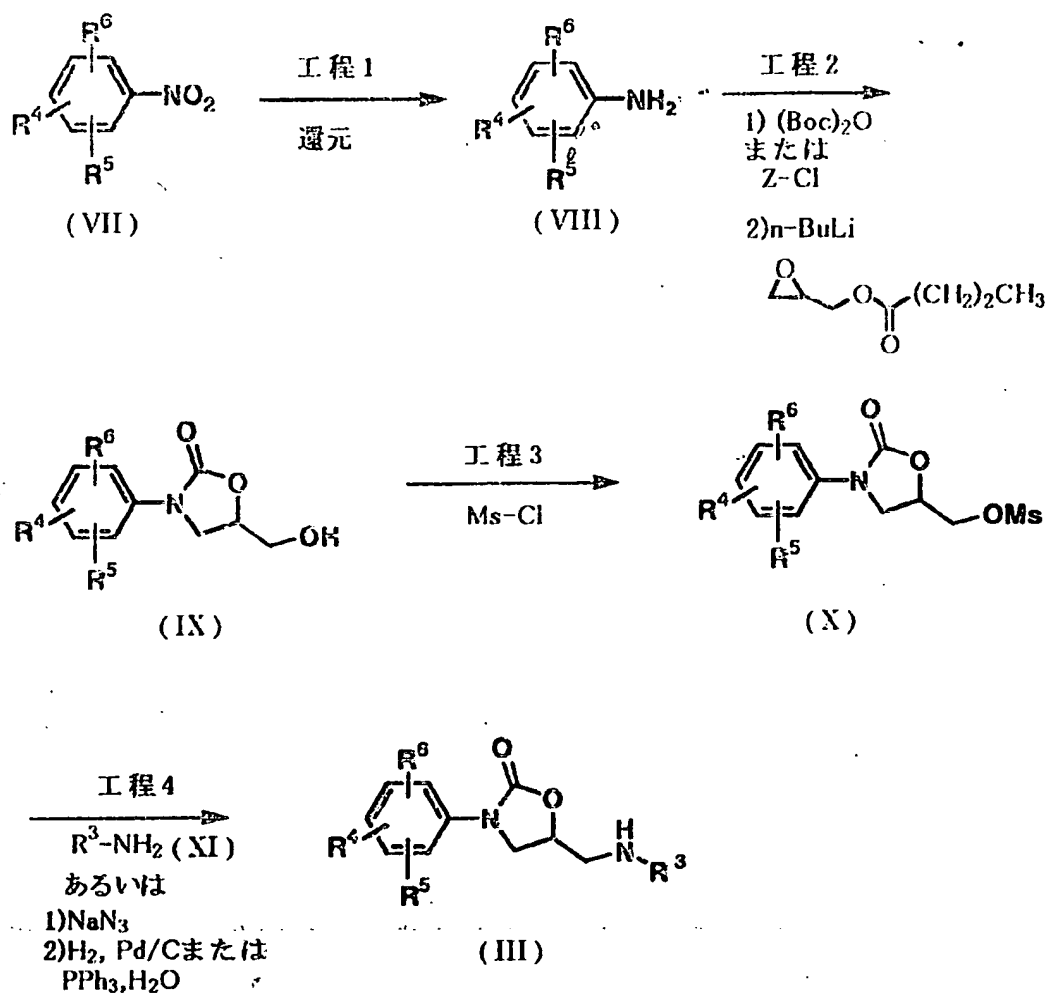
本発明のチオ尿素誘導体を製造するための他の方法としては、例えば、以下の方法を挙げることができる。すなわち、前記一般式(II)で表される化合物のうち $R^4 \sim R^6$ で示される置換基、又は $R^4 \sim R^6$ で示される基に置換しうる基が保護基である場合、先に記載した第一又は第二の製造様式に準じた脱保護反応を行うことにより、本発明化合物を製造することができる。また、前記一般式(II)で表される化合物のうち $R^4 \sim R^6$ で示される置換基、又は $R^4 \sim R^6$ で示される基に置換した基を、常法に従い、酸化もしくは還元することによって、安定で好適な置換基に変換された本発明化合物を製造することもできる。

本製造方法の酸化反応としては、例えば、ジメチルスルホキシド及び塩化オキザリル等を用い、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下、テトラヒドロフラン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒中、-78℃から溶媒の還流温度までの範囲で行う酸化反応や2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンのキノン類を用いて、ベンゼン、1, 4-ジオキサン、トルエン等の溶媒中、氷冷下から溶媒の還流温度までの範囲で行う酸化反応等が挙げられる。またその他の酸化反応として、酸化クロム、クロロクロム酸ピリジニウム等のクロム酸類を用い、酸又は塩基の存在下溶媒中で反応させる酸化反応も挙げられる。反応に用いられる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、酢酸等が、塩基としては、例えば、ピリジン、コリジン等が挙げられる。反応に使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでも

よく、例えば、アセトン、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラメチレンスルホン、テトラメチレンスルホキシド、ヘキサメチルホスフォリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等の有機塩基系溶媒、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、あるいはこれらの混合溶媒等が挙げられる。反応は氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で行われる。

また、還元反応としては、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いた還元反応を挙げることができ、溶媒として、メタノール、エタノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等を用いることができ、反応は氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で行われる。

本発明化合物の製造方法において、原料となる一般式 (III) で表される5-アミノメチル-3-アリール-2-オキソオキサゾリジン誘導体の一部は、特開平8-73455号公報や Journal of Medicinal Chemistry, 39巻, 673頁及び680頁(1996年)等に製造方法等が既に開示されている公知化合物である。また、新規化合物については、例えば、以下の方法で製造することができ、その製造方法の詳細については参考例に記載した。



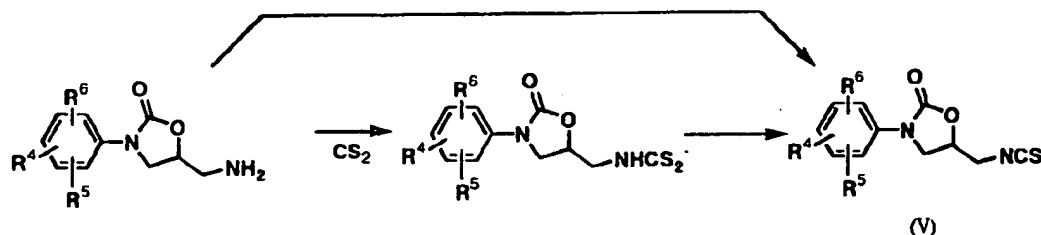
(式中、B o c は tert-ブトキシカルボニル基を、Z はベンジルオキシカルボニル基を、M s はメタンスルホニル基を、P h はフェニル基を示し、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、及び $\text{R}^6$  は前述と同意義を示す)

工程 1 においては、一般式 (VII) で表される化合物を適当な還元方法、例えば、酸化白金、ラネーニッケル、パラジウム炭素等の触媒を用いた水素化還元法、鉄粉と塩酸、酢酸等を用いた還元法等の方法でニトロ基を還元して、一般式 (VIII) で表される化合物を得ることができる。工程 2 においては、一般式 (VIII) で表される化合物を、メタノール、テトラヒドロフラン等の適当な溶媒を用い、二炭酸ジ-tert-ブチルでウレタン化するか、あるいはトリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下、ベンジルオキ

シカルボニルクロリドを用いてウレタン化した後、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、n-ブチルリチウム等の塩基及びグリシジルブチレートの存在下、 $70^{\circ}\text{C}$ から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより、一般式 (IX) で表される化合物を得ることができる。

工程3においては、一般式 (IX) で表される化合物をメタンスルホニルクロリドを用いて、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えばトリエチルアミン等の塩基の存在下、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより、一般式 (X) で表される化合物を得ることができる。工程4においては、一般式 (X) で表される化合物を一般式 (XI) で表される化合物と共に、メタノール等の溶媒中、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより、一般式 (III) で表される化合物を得ることができる。あるいは、一般式 (X) で表される化合物をアジ化ナトリウムを用いて、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、アジド化した後、適当な還元方法、例えば、酸化白金、パラジウム炭素等の触媒を用いた水素化還元法、あるいはトリフェニルホスフィン及び水を用いた方法でアジド基を還元して、一般式 (III) で表される化合物のうち  $\text{R}^3$  が水素原子である化合物を得ることができる。

また、本発明化合物の製造方法において原料となる一般式 (V) で表されるイソチオシアネート誘導体もまた新規な化合物であり、以下の様にして製造することができる。



(式中、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  及び  $\text{R}^6$  は前述と同意義を示す。)

すなわち、5-アミノメチルー3-アリールー2-オキソオキサゾリジン誘導体に、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二

硫化炭素を反応させジチオカルバミン酸塩とした後、これにクロロ炭酸エチルを反応させるか、あるいは硫酸銅、硝酸鉄、硫酸鉄、硫化亜鉛等を反応させることにより、一般式 (V) で表される化合物を製造することができる。また、その他の製造方法として、5-アミノメチルー3-アリールー2-オキシオキサゾリジン誘導体に、塩基の存在下、チオホスゲンを作用させることによる製造方法、及びオーガニック・シンセシス・コレクティブ・ボリューム (Organic Synthesis Collective Volume), 1巻, 447頁に示されている公知の方法で直接イソチオシアネート誘導体 (V) に誘導する製造方法等もあり、それらの製造方法の詳細は参考例に記載した。

本発明の医薬は、一般式 (I) で表されるチオ尿素誘導体又はその塩を有効成分として含むことを特徴としている。本発明の医薬の有効成分としては、遊離形態の上記化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を用いることができ、2種以上の物質を組み合わせて用いてもよい。本発明の医薬としては、上記物質自体をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である上記物質と1種又は2種以上の製剤用添加物を含む医薬組成物の形態として提供されることが望ましい。

医薬組成物の形態は特に限定されないが、例えば、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与用の医薬組成物、あるいは注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、吸入剤、又は外用剤などの非経口投与用の医薬組成物として調製することが可能である。これらの製剤は、薬理的、製剤学的に許容しうる製剤用添加物を加え、常法により製造することができる。経口投与用の組成物及び坐剤の製造には、賦形剤 (乳糖, D-マンニトール, トウモロコシデンプン, 結晶セルロース等), 崩壊剤 (カルボキシメチルセルロース, カルボキシメチルセルロースカルシウム等), 結合剤 (ヒドロキシプロピルセルロース, ヒドロキシプロピルメチルセルロース, ポリビニルピロリドン等), 滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウム, タルク等), コーティング剤 (ヒドロキシプロピルメチルセルロース, 白糖, 酸化チタン等), 可塑剤 (ポ

リエチレングリコール等), 基剤 (ポリエチレングリコール, ハードファット等) 等の製剤用添加物を用いることができる。注射剤, 点眼剤, 又は点耳剤の製造には、水性媒体又は用時溶解型剤型を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤 (注射用蒸留水, 生理食塩水, プロピレングリコール等), pH調節剤 (無機又は有機の酸あるいは塩基), 等張化剤 (食塩, ブドウ糖, グリセリン等), 安定化剤等の製剤成分が、また、眼軟膏剤, 外皮用剤にあつては、軟膏剤, クリーム剤, 貼付剤として適切な製剤成分 (白色ワセリン, マクロゴール, グリセリン, 流動パラフィン, 綿布等) などを用いることができる。

本発明の医薬は、例えば、抗菌剤としてヒトを含む哺乳類の感染症の治療又は予防のために投与することができる。本発明の医薬の投与量は特に限定されず、病原菌の種類、患者の年齢や体重、疾患の重篤度などに応じて適宜の投与量を選択することが可能である。通常、成人の場合には1日量として経口投与で10～2000mg程度、非経口投与で1～1000mg程度を投与することができ、上記の投与量を1日1回ないしは数回に分けて投与することができる。もともと、治療又は予防の目的、感染の部位や病原菌の種類、患者の年齢や症状などに応じて、適宜増減することが望ましい。

#### 実施例

以下、本発明を実施例及び参考例によって説明するが、本発明の範囲はこれらの例に限定されることはない。表中の略語は次の意味を表す。Me: メチル基, n-Pr: n-プロピル基, Z: ベンジルオキシカルボニル基, n-Bu: n-ブチル基, Boc: tert-ブトキシカルボニル基, Ms: メタンスルホニル基, Bn: ベンジル基, Et: エチル基。

#### 参考例1: N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジノール

4-ピペリジノール50.0gの無水テトラヒドロフラン250ml懸濁液に、氷冷攪拌下二炭酸ジ-tert-ブチル125mlを加え、室温で30分間攪拌した。



溶媒を減圧留去し、淡黄色液体 1.21 g を得た。

I R スペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 1698, 3684

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.46 (9H, s), 1.47-1.50 (2H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.73-3.87 (3H, m)

マススペクトル  $m/z$  : 201 ( $M^+$ )

参考例 1 と同様にして参考例 2 の化合物を得た。

参考例 2 : N-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチジノール

性状 : 黄色液体

I R スペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 1678, 3416

NMR スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

1.37 (9H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 5.50 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

参考例 3 : N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン

60%水素化ナトリウム 8.77 g の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml 懸濁液に室温攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジノール 49.0 g の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 190 ml 溶液を加えた後、ヨウ化メチル 30.4 ml を滴下し室温で 5 時間攪拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘプタン=1:2→2:1）で精製し、無色液体 44.1 g を得た。

I R スペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 1698

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.45-1.55 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.30-

3.40 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.70-3.80 (2H, m)

マスペクトル  $m/z$  : 215 ( $M^+$ )

参考例4 : N-tert-ブトキシカルボニル-3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン

60%水素化ナトリウム0.25gの無水N,N-ジメチルホルムアミド5ml懸濁液に室温攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチジノール1.0gの無水N,N-ジメチルホルムアミド3ml溶液を加え、室温で30分間攪拌した後、2-メトキシエチルメタンスルホネート0.98gの無水N,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘプタン=1:3）で精製し、無色液体0.67gを得た。

IRスペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 1706

NMRスペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

1.37 (9H, s), 3.25 (3H, s), 3.41-3.45 (2H, m), 3.46-3.49 (2H, m),  
3.64 (2H, dd,  $J=9, 4\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, dd,  $J=9, 6.5\text{Hz}$ ), 4.21-4.26 (1H, m)

参考例5 : 4-メトキシピペリジン・塩酸塩

9%塩化水素酢酸エチル溶液220mlに氷冷攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン43.9gの酢酸エチル220ml溶液を加えた後、氷冷下2.5時間攪拌した。析出結晶を濾取し、無色結晶29.1gを得た。

IRスペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 3448

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.95-2.05 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 3.15-3.30 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.50-3.60 (1H, m)

マスペクトル  $m/z$  : 115 ( $M^+$ )

参考例 5 と同様にして参考例 6 の化合物を得た。

参考例 6 : 3 - (2 - メトキシエトキシ) アゼチジン

性状 : 淡黄色液体

I R スペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$  : 3436

NMR スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

3. 26 (3H, s), 3. 43 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3. 54 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3. 75-3. 80 (2H, m), 4. 05-

4. 10 (2H, m), 4. 35-4. 40 (1H, m)

マスペクトル  $m/z$  : 131 ( $M^+$ )

参考例 7 : 3 - フルオロ - 4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ニトロベンゼン

3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン 15. 0 g 及びジイソプロピルエチルアミン 41 ml の無水アセトニトリル 150 ml 溶液に、4 - メトキシピペリジン・塩酸塩 15. 8 g を加え 5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣に水及び 10 % 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去して黄褐色液体 24. 1 g を得た。

I R スペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$  : 1336, 1518

NMR スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

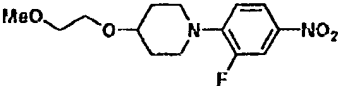
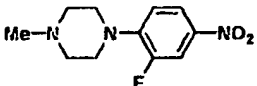
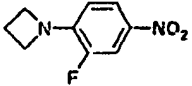
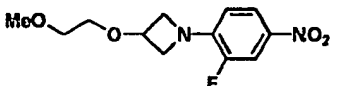
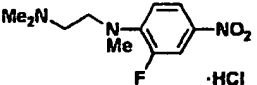
1. 54-1. 62 (2H, m), 1. 92-2. 00 (2H, m), 3. 08-3. 16 (2H, m), 3. 28 (3H, s), 3. 38-

3. 46 (1H, m), 3. 49-3. 57 (2H, m), 7. 16 (1H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7. 95 (1H, dd,  $J=14, 3\text{Hz}$ ),

7. 97 (1H, dd,  $J=8.5, 3\text{Hz}$ )

マスペクトル  $m/z$  : 254 ( $M^+$ )

参考例 7 と同様にして参考例 8 から 12 の化合物を得た。

参考例	化学式	性状及び物性 [再結晶溶媒]
8		黄色結晶[iso-Pr <sub>2</sub> O-n-Heptane] mp, 58.5~59.5°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 56.37; H, 6.42; N, 9.39 実験値 C, 56.36; H, 6.54; N, 9.34
9		黄褐色プリズム状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 68~68.5°C 元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 55.22; H, 5.90; N, 17.56 実験値 C, 55.24; H, 5.71; N, 17.63
10		黄色針状晶[iso-PrOH] mp, 94.5~96.5°C 元素分析値 C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 55.10; H, 4.62; N, 14.28 実験値 C, 54.87; H, 4.64; N, 14.27
11		黄色液体 NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 3.27 (3H, s), 3.47 (2H, t, J=4.5Hz), 3.56 (2H, t, J=4.5Hz), 3.95-4.00 (2H, m), 4.35-4.40 (2H, m), 4.45-4.50 (1H, m), 6.57 (1H, t, J=9Hz), 7.89 (1H, dd, J=13, 2.5Hz), 7.93 (1H, dd, J=9, 2.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1326, 1532 MS (m/z): 270 (M <sup>+</sup> )
12		黄色結晶[EtOH] mp, 193~194°C 元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl 理論値 C, 47.57; H, 6.17; N, 15.13 実験値 C, 47.30; H, 5.89; N, 15.08

参考例 13 : 4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) - 3 - フルオロニトロベンゼン

60%水素化ナトリウム 1.38 g の無水テトラヒドロフラン 10 ml 懸濁液に、氷冷攪拌下、2 - ジメチルアミノエタノール 3.50 ml の無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液を滴下した。同温で 30 分間攪拌した後、3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン 5.00 g の無水テトラヒドロフラン 30 ml 溶液を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応液を氷水に加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1）で精製し、黄褐色液体 7.60 g を得た。

I R スペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 1348, 1526

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.36 (6H, s), 2.82 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.24 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=10.5, 2.5\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=9, 2.5\text{Hz}$ )

マスペクトル  $m/z$  : 228 ( $M^+$ )

参考例 13 と同様にして参考例 14 から 18 の化合物を得た。

参考例	化学式	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
14		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.99(3H, t, J=7.5Hz), 1.77(2H, sex, J=7.5Hz), 4.09(2H, t, J=7.5Hz), 7.13(2H, d, J=9Hz), 8.18(2H, d, J=9Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1342, 1514 MS(m/z): 181(M <sup>+</sup> )
15		褐色液体 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7.07(1H, dd, J=9, 8Hz), 7.35-7.45(2H, m), 8.05(1H, dt, J=10, 2Hz), 8.13(1H, dd, J=10, 2.5Hz), 8.49(1H, d, J=3Hz), 8.53(1H, dd, J=4.5, 1Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1352, 1530 MS(m/z): 234(M <sup>+</sup> )
16		淡黄色針状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 62.5~63°C 元素分析値 C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> FO <sub>4</sub> 理論値 C, 50.24; H, 4.68; N, 6.51 実験値 C, 50.18; H, 4.54; N, 6.50
17		黄褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.91(2H, quin, J=6.5Hz), 2.15(6H, s), 2.37(2H, t, J=6.5Hz), 4.25(2H, t, J=6.5Hz), 7.40(1H, t, J=9Hz), 8.07-8.13(2H, m) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1348, 1526 MS(m/z): 242(M <sup>+</sup> )
18		黄褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.55(2H, quin, J=7Hz), 1.79(2H, quin, J=7Hz), 2.12(6H, s), 2.25(2H, t, J=7Hz), 4.23(2H, t, J=7Hz), 7.40(1H, t, J=9Hz), 8.06-8.13(2H, m) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1346, 1528 MS(m/z): 256(M <sup>+</sup> )

参考例 19 : 3-(2-メトキシエトキシ)-4-(モルホリン-4-イル) ニトロベンゼン

60%水素化ナトリウム 4.80 g<sup>20</sup>の無水N,N-ジメチルホルムアミド 180 ml 懸濁液に室温下、2-メトキシエタノール 6.90 ml を滴下した後、3-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル) ニトロベンゼン 18.0 g を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出した結晶を濾取し黄褐色結晶 19.7 g を得た。イソプロパノールから再結晶して、融点 109~110℃ の黄色針状晶を得た。

元素分析値  $C_{13}H_{18}N_2O_5$

理論値 C, 55.31 ; H, 6.43 ; N, 9.92

実験値 C, 55.23 ; H, 6.29 ; N, 9.98

参考例 19 と同様にして参考例 20 の化合物を得た。

参考例 20 : 4-(モルホリン-4-イル)-3-n-プロポキシニトロベンゼン

性状 黄色プリズム状晶 (再結晶溶媒:  $Et_2O$ )

融点 110~111℃

元素分析値  $C_{13}H_{18}N_2O_4$

理論値 C, 58.63 ; H, 6.81 ; N, 10.52

実験値 C, 58.62 ; H, 6.90 ; N, 10.53

参考例 21 : 4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロアニリン

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロニトロベンゼン 2.00 g と酸化白金 0.02 g のメタノール 40 ml 懸濁液を、常温水素圧 2 kg/cm<sup>2</sup> で 1.5 時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮し黄褐色液体 1.78 g を得た。

IR スペクトル  $\nu$  (liq.) cm<sup>-1</sup>: 3352

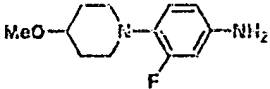
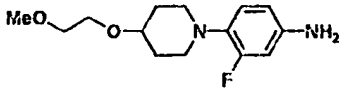
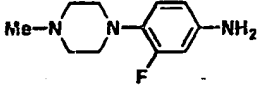
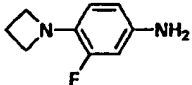
NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :

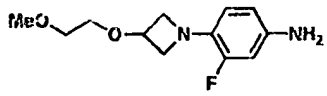
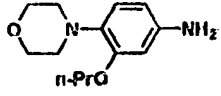
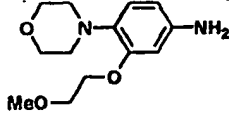
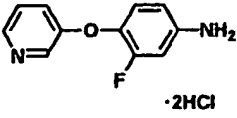
2.20 (6H, s), 2.56 (2H, t, J=6Hz), 3.93 (2H, t, J=6Hz), 4.82 (2H, brs), 6.28 (1H, dd, J=9, 2.5Hz), 6.41 (1H, dd, J=13.5, 2.5Hz), 6.82 (1H, t, J=9Hz)

マススペクトル  $m/z$ : 198 ( $M^+$ )

参考例 2 1 と同様にして参考例 2 2 から 3 4 の化合物を得た。



参考例	化学式	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
22		<p>黒色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.49-1.59 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.59-2.67 (2H, m), 2.97-3.04 (2H, m), 3.22-3.29 (1H, m), 3.25 (3H, s), 4.83 (2H, brs), 6.29 (1H, dd, <math>J=8.5, 2.5</math>Hz), 6.33 (1H, dd, <math>J=14.5, 2.5</math>Hz), 6.75 (1H, t, <math>J=9.5, 8.5</math>Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3360, 3448</p> <p>MS (<math>m/z</math>): 224 (<math>M^+</math>)</p>
23		<p>褐色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.35-3.40 (1H, m), 3.44 (2H, t, <math>J=5</math>Hz), 3.54 (2H, t, <math>J=5</math>Hz), 4.83 (2H, brs), 6.28 (1H, dd, <math>J=8.5, 2.5</math>Hz), 6.32 (1H, dd, <math>J=14.5, 2.5</math>Hz), 6.75 (1H, t, <math>J=8.5</math>Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3364, 3464</p> <p>MS (<math>m/z</math>): 268 (<math>M^+</math>)</p>
24		<p>茶褐色プリズム状晶 [iso-Pr<math>_2</math>O]</p> <p>mp, 87~88°C</p> <p>元素分析値 <math>C_{11}H_{16}FN_3</math></p> <p>理論値 C, 63.13; H, 7.71; N, 20.08</p> <p>実験値 C, 63.10; H, 7.46; N, 20.08</p>
25		<p>褐色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 2.18 (2H, quin, <math>J=7</math>Hz), 3.68 (4H, t, <math>J=7</math>Hz), 4.58 (2H, brs), 6.15-6.35 (3H, m)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3348</p> <p>MS (<math>m/z</math>): 166 (<math>M^+</math>)</p>

参考例	化学式	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
26		<p>黒色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 3.25 (3H, s), 3.40-3.45 (4H, m), 3.50 (2H, t, <math>J=4.5</math>Hz), 3.90-4.00 (2H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 4.61 (2H, brs), 6.25-6.35 (3H, m)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3360, 3430</p> <p>MS (<math>m/z</math>): 240 (<math>M^+</math>)</p>
27		<p>黒色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 0.99 (3H, t, <math>J=7.5</math>Hz), 1.72 (2H, sex, <math>J=7.5</math>Hz), 2.82 (4H, t, <math>J=5</math>Hz), 3.67 (4H, t, <math>J=5</math>Hz), 3.83 (2H, t, <math>J=7.5</math>Hz), 4.59 (2H, brs), 6.09 (1H, dd, <math>J=8.5, 2.5</math>Hz), 6.23 (1H, d, <math>J=2.5</math>Hz), 6.59 (1H, d, <math>J=8.5</math>Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3356, 3448</p> <p>MS (<math>m/z</math>): 236 (<math>M^+</math>)</p>
28		<p>淡紫色結晶 [iso-PrOH-n-Hexane]</p> <p>mp, 91.5~92°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3</math></p> <p>理論値 C, 61.88; H, 7.99; N, 11.10</p> <p>実験値 C, 61.72; H, 7.93; N, 11.05</p>
29		<p>淡褐色結晶 [EtOH]</p> <p>mp, 193~195°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}</math></p> <p>理論値 C, 47.67; H, 4.00; N, 10.11</p> <p>実験値 C, 47.70; H, 3.83; N, 10.12</p>

参考例	化学式	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
30		褐色液体 NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.94 (3H, t, J=7.5Hz), 1.65 (2H, sex, J=7.5Hz), 3.77 (2H, t, J=7.5Hz), 4.46 (2H, brs), 6.50 (2H, d, J=9Hz), 6.63 (2H, d, J=9Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 3368, 3440 MS (m/z): 151 (M <sup>+</sup> )
31		黒褐色液体 NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 3.44 (3H, s), 3.49 (2H, brs), 3.71 (2H, t, J=5Hz), 4.10 (2H, t, J=5Hz), 6.30-6.40 (1H, m), 6.45 (1H, dd, J=12.5, 2.5Hz), 6.84 (1H, t, J=8.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 3368, 3460 MS (m/z): 185 (M <sup>+</sup> )
32		褐色液体 NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.77 (2H, quin, J=7Hz), 2.12 (6H, s), 2.32 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.81 (2H, brs), 6.29 (1H, ddd, J=9.5, 2.5, 1.5Hz), 6.38 (1H, dd, J=13.5, 2.5Hz), 6.80 (1H, t, J=9.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 3216, 3360 MS (m/z): 212 (M <sup>+</sup> )
33		赤褐色液体 NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.50 (2H, quin, J=7Hz), 1.65 (2H, quin, J=7Hz), 2.11 (6H, s), 2.22 (2H, t, J=7Hz), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 4.80 (2H, brs), 6.29 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 6.39 (1H, dd, J=13.5, 2.5Hz), 6.80 (1H, t, J=8.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 3212, 3360
34		黒色液体 NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.24 (6H, s), 2.43 (2H, t, J=7.5Hz), 2.75 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=7.5Hz), 3.54 (2H, brs), 6.35-6.45 (2H, m), 6.84 (1H, t, J=9Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 3216, 3336 MS (m/z): 211 (M <sup>+</sup> )

参考例 35 : N-ベンジルオキシカルボニル-4-(チオモルホリン-4-イル) アニリン

4-(チオモルホリン-4-イル) アニリン 19.0 g の 10% 炭酸ナトリウム水溶液 190 ml とアセトン 190 ml の混液に氷冷攪拌下、ベンジルオキシカルボニルクロリド 21.0 ml を滴下した。室温で 30 分間攪拌した後、析出結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡褐色結晶 25.5 g を得た。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混液から再結晶し、融点 145~146.5 °C の無色針状晶を得た。

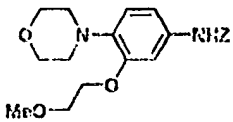
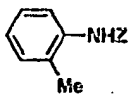
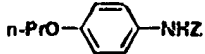

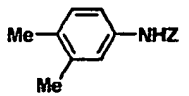
元素分析値  $C_{18}H_{20}N_2O_2S$

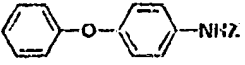
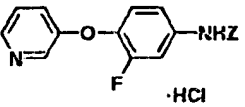
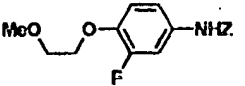
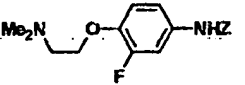
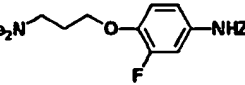
理論値 C, 65.83 ; H, 6.14 ; N, 8.53

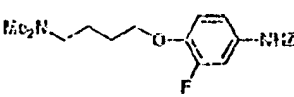
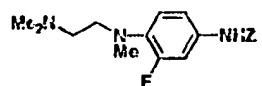
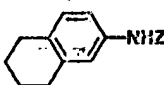
実験値 C, 65.69 ; H, 6.12 ; N, 8.38

参考例 35 と同様にして参考例 36 から 53 の化合物を得た。

参考例	化学式	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
36		淡紫色針狀晶〔iso-PrOH〕 mp, 120~121℃ 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 68.77; H, 6.09; N, 8.91 実験値 C, 68.88; H, 6.00; N, 8.88
37		無色結晶〔AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O〕 mp, 107~108℃ 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 67.02; H, 6.47; N, 7.82 実験値 C, 66.90; H, 6.35; N, 7.73
38		淡褐色結晶〔AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O〕 mp, 97~98.5℃ 元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 65.66; H, 6.76; N, 6.96 実験値 C, 65.59; H, 6.98; N, 6.96
39		無色針狀晶〔iso-PrOH〕 mp, 136.5~137℃ 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 66.46; H, 6.46; N, 12.24 実験値 C, 66.50; H, 6.49; N, 12.14
40		淡黄色針狀晶〔iso-Pr <sub>2</sub> O〕 mp, 110~111℃ 元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 68.09; H, 7.07; N, 7.56 実験値 C, 67.91; H, 7.01; N, 7.55

参考例	化学式	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
41		無色針状晶[Et <sub>2</sub> O-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 79.5~80.5°C 元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 理論値 C, 65.27; H, 6.78; N, 7.25 実験値 C, 65.12; H, 6.67; N, 7.25
42		無色針状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 82~83°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O 理論値 C, 74.67; H, 6.27; N, 5.81 実験値 C, 74.57; H, 6.37; N, 5.77
43		無色結晶[iso-PrOH] mp, 110~111°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O 理論値 C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91 実験値 C, 71.52; H, 6.79; N, 4.96
44		無色結晶[n-Hexane] mp, 59.5~60.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O 理論値 C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94 実験値 C, 76.31; H, 7.56; N, 4.97
45		無色結晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 77.5~78°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O 理論値 C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49 実験値 C, 75.16; H, 6.63; N, 5.51

参考例	化学式	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
46		無色針状晶[AcOEt-n-Hexane] mp, 107~108°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> NO 理論値 C, 75.22; H, 5.37; N, 4.39 実験値 C, 75.32; H, 5.43; N, 4.38
47		淡褐色針状晶[EtOH] mp, 173~175°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · HCl 理論値 C, 60.89; H, 4.30; N, 7.47 実験値 C, 60.84; H, 4.26; N, 7.45
48		無色結晶[AcOEt] mp, 91~92°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 63.94; H, 5.68; N, 4.39 実験値 C, 63.71; H, 5.59; N, 4.35
49		淡黄褐色プリズム状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 81.5~82°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 65.05; H, 6.37; N, 8.43 実験値 C, 64.93; H, 6.37; N, 8.46
50		黄褐色結晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 74~75°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 65.88; H, 6.69; N, 8.09 実験値 C, 65.86; H, 6.67; N, 7.98

参考例	化学式	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
51		<p>赤褐色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.52 (2H, quin, <math>J=7</math>Hz), 1.70 (2H, quin, <math>J=7</math>Hz), 2.11 (6H, s), 2.23 (2H, t, <math>J=7</math>Hz), 3.99 (2H, t, <math>J=7</math>Hz), 5.14 (2H, s), 7.06 (1H, t, <math>J=9</math>Hz), 7.14 (1H, dd, <math>J=9, 1</math>Hz), 7.30-7.42 (6H, m), 9.62 (1H, brs)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1730</p>
52		<p>褐色液体</p> <p>NMR (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> ppm: 2.25 (6H, s), 2.47 (2H, t, <math>J=7.5</math>Hz), 2.81 (3H, s), 3.18 (2H, t, <math>J=7.5</math>Hz), 5.19 (2H, s), 6.59 (1H, brs), 6.86 (1H, t, <math>J=9.5</math>Hz), 6.94 (1H, d, <math>J=9.5</math>Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.30-7.45 (5H, m)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1732, 3180, 3320</p> <p>MS (<math>m/z</math>): 345 (<math>M^+</math>)</p>
53		<p>無色針状晶 [iso-PrOH]</p> <p>mp, 100~100.5°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2</math></p> <p>理論値 C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98</p> <p>実験値 C, 76.85; H, 7.07; N, 4.98</p>



参考例 5 4 : N, N' -ジ-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル) アニリン

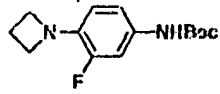
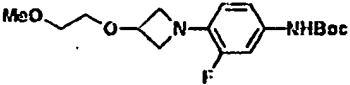
二炭酸ジ-tert-ブチル 5.56 g のメタノール 10 ml 溶液に室温撹拌下、3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル) アニリン 2.00 g のメタノール 10 ml 溶液を滴下して、室温で一晩撹拌した。析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄して黄色結晶 3.12 g を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 194~195℃の淡黄色結晶を得た。

元素分析値  $C_{20}H_{30}FN_3O_4$

理論値 C, 60.74 ; H, 7.65 ; N, 10.63

実験値 C, 60.47 ; H, 7.93 ; N, 10.53

参考例 5 4 と同様にして参考例 5 5 及び 5 6 の化合物を得た。

参考例	化 学 式	性状及び物理性〔再結晶溶媒〕
55		<p>褐色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.45 (9H, s), 2.24 (2H, quin, <math>J=7.5</math> Hz), 3.80 (4H, td, <math>J=7.5, 2</math> Hz), 6.42 (1H, t, <math>J=8.5</math> Hz), 7.02 (1H, dd, <math>J=8.5, 2</math> Hz), 7.21 (1H, dd, <math>J=14.5, 2</math> Hz), 9.01 (1H, br s)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1704, 3332</p>
56		<p>褐色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.45 (9H, s), 3.26 (3H, s), 3.44 (2H, t, <math>J=4.5</math> Hz), 3.52 (2H, t, <math>J=4.5</math> Hz), 3.55-3.60 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 6.46 (1H, t, <math>J=8.5</math> Hz), 7.04 (1H, dd, <math>J=8.5, 2</math> Hz), 7.22 (1H, dd, <math>J=15, 2</math> Hz), 9.03 (1H, brs)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1724, 3328</p> <p>MS (<math>m/z</math>): 340 (<math>M^+</math>)</p>

参考例 5.7 : (R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - 3 - [ 4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル ] オキサゾリジン

N - ベンジルオキシカルボニル - 4 - (チオモルホリン - 4 - イル) アニリン  
25.0 g の無水テトラヒドロフラン 250 ml 溶液に、窒素気流中で n - ブチルリチウム (1.63 mol/l) の n - ヘキサン 50 ml 溶液を - 78 °C で攪拌しつつ滴下し、滴下後同温で 1 時間攪拌した。この混液に (R) - ( - ) - グリシジルブチレート 11.5 ml を滴下し、滴下後同温で 1 時間攪拌後、室温で 23 時間攪拌した。反応液に 10 % 塩化アンモニウム水溶液 250 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、灰褐色結晶 18.8 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 126.5 ~ 127.5 °C の無色結晶を得た。

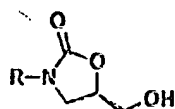
元素分析値  $C_{14}H_{18}N_2O_3S$

理論値 C, 57.12 ; H, 6.16 ; N, 9.52

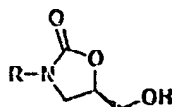
実験値 C, 56.85 ; H, 6.13 ; N, 9.25

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -40.9^\circ$  (c = 0.1, DMSO)

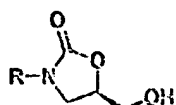
参考例 5.7 と同様にして参考例 5.8 から 7.9 の化合物を得た。



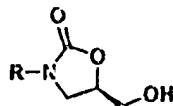
参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
58	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc(F)cc2</chem>	淡紫色針状晶[EtOH] mp, 178~179°C 元素分析値 $C_{14}H_{17}FN_2O_3$ 理論値 C, 59.99; H, 6.11; N, 9.99 実験値 C, 59.97; H, 6.06; N, 9.98 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -54.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
59	 <chem>COC1CCN(C1)c2ccc(F)cc2</chem>	淡褐色結晶[AcOEt] mp, 139.5~141°C 元素分析値 $C_{16}H_{21}FN_2O_4$ 理論値 C, 59.25; H, 6.53; N, 8.64 実験値 C, 58.95; H, 6.46; N, 8.39 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -43.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
60	 <chem>COC1CCN(C1Cc2ccc(F)cc2)CCOC</chem>	無色結晶[AcOEt] mp, 94.5~96°C 元素分析値 $C_{18}H_{25}FN_2O_5$ 理論値 C, 58.68; H, 6.84; N, 7.60 実験値 C, 58.41; H, 7.11; N, 7.56 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -37.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
61	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc(F)cc2</chem>	淡褐色結晶 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 2.27(2H, quin, J=7.5Hz), 3.50-3.60(1H, m), 3.60-3.70(1H, m), 3.75(1H, dd, J=8.5, 6Hz), 3.85(4H, td, J=7.5, 2Hz), 4.00(1H, t, J=9Hz), 4.60-4.70(1H, m), 5.07(1H, t, J=6Hz), 6.53(1H, dd, J=10, 8.5Hz), 7.11(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.37(1H, dd, J=15, 2.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ : 1702, 3844 MS(m/z): 266(M <sup>+</sup> ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -44.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)



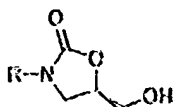
参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
62		無色針状晶[AcOEt] mp, 113~114°C 元素分析値 $C_{16}H_{21}FN_2O_5$ 理論値 C, 56.46; H, 6.22; N, 8.23 実験値 C, 56.30; H, 6.33; N, 8.24 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -41.2^\circ$ (c=0.1, DMSO)
63		無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 150~151°C 元素分析値 $C_{15}H_{20}FN_3O_3$ 理論値 C, 58.24; H, 6.52; N, 13.58 実験値 C, 58.33; H, 6.31; N, 13.56 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -38.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
64		淡褐色結晶[iso-PrOH] mp, 130~132°C 元素分析値 $C_{19}H_{26}FN_3O_5$ 理論値 C, 57.71; H, 6.63; N, 10.63 実験値 C, 57.55; H, 6.87; N, 10.57 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -36.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
65		淡褐色結晶 NMR (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 1.01 (3H, t, J=7.5Hz), 1.76 (2H, sex, J=7.5Hz), 2.95 (4H, t, J=5Hz), 3.53-3.59 (1H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 3.72 (4H, t, J=5Hz), 3.79 (1H, dd, J=9, 6.5Hz), 3.93 (2H, t, J=7.5Hz), 4.03 (1H, t, J=9Hz), 4.61-4.68 (1H, m), 5.07 (1H, t, J=5.5Hz), 6.87 (1H, d, J=9Hz), 6.93 (1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.29 (1H, d, J=2.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ : 1738, 3396 MS (m/z): 336 ( $M^+$ ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -35.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)



参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
66		<p>無色結晶</p> <p>NMR(DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 2.96(4H, t, J=5Hz), 3.33(3H, s), 3.53-3.60(1H, m), 3.62-3.70(1H, m), 3.68(2H, t, J=5Hz), 3.71(4H, t, J=5Hz), 3.80(1H, dd, J=9, 6.5Hz), 4.04(1H, t, J=9Hz), 4.09(2H, t, J=5Hz), 4.61-4.68(1H, m), 5.08(1H, t, J=5.5Hz), 6.87(1H, d, J=8.5Hz), 6.98(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.28(1H, d, J=2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1744, 3440</p> <p>MS(m/z): 352</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -36.0° (c=0.1, DMSO)</p>
67		<p>淡黄色結晶[EtOH]</p> <p>mp, 127.5~128.5°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3</math></p> <p>理論値 C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76</p> <p>実験値 C, 63.59; H, 6.39; N, 6.78</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -55.0° (c=0.1, DMSO)</p>
68		<p>無色プリズム状晶[AcOEt-iso-Pr<sub>2</sub>O]</p> <p>mp, 87~88°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3</math></p> <p>理論値 C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76</p> <p>実験値 C, 63.60; H, 6.31; N, 6.75</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -40.3° (c=0.5, DMSO)</p>
69		<p>無色結晶[AcOEt]</p> <p>mp, 157~158.5°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4</math></p> <p>理論値 C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57</p> <p>実験値 C, 61.99; H, 6.95; N, 5.55</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -41.1° (c=0.1, DMSO)</p>



参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
70		無色結晶[AcOEt] mp, 140.5~142°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> 理論値 C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62 実験値 C, 67.35; H, 7.70; N, 5.65 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -49.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
71		無色プリズム状晶[EtOH] mp, 150~151°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> 理論値 C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33 実験値 C, 65.01; H, 6.64; N, 6.28 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -45.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
72		無色針状晶[AcOEt-n-Hexane] mp, 93~94°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> 理論値 C, 67.36; H, 5.30; N, 4.91 実験値 C, 67.28; H, 5.30; N, 4.92 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -46.4^\circ$ (c=0.4, MeOH)
73		淡橙色結晶[AcOEt] mp, 137~139°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 59.21; H, 4.31; N, 9.21 実験値 C, 59.08; H, 4.48; N, 9.05 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -39.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
74		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp, 119~120°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 理論値 C, 54.73; H, 5.65; N, 4.91 実験値 C, 54.58; H, 5.55; N, 4.89 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -40.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
75		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 127~128°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 56.37; H, 6.42; N, 9.39 実験値 C, 56.32; H, 6.22; N, 9.37 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -42.2^\circ$ (c=0.1, DMSO)



参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
76		淡黄褐色プリズム状晶[AcOEt] $mp$ , 80~81°C 元素分析値 $C_{15}H_{21}FN_2O_4$ 理論値 C, 57.68; H, 6.78; N, 8.97 実験値 C, 57.59; H, 6.74; N, 8.95 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -38.2^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)
77		無色針状晶[iso-PrOH-iso-Pr <sub>2</sub> O] $mp$ , 66~66.5°C 元素分析値 $C_{16}H_{23}FN_2O_4$ 理論値 C, 58.88; H, 7.10; N, 8.58 実験値 C, 58.64; H, 6.81; N, 8.49 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -38.8^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)
78		淡黄色柱状晶[iso-PrOH] $mp$ , 111~112°C 元素分析値 $C_{15}H_{22}FN_3O_3$ 理論値 C, 57.86; H, 7.12; N, 13.50 実験値 C, 57.96; H, 7.12; N, 13.40 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -40.0^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)
79		無色プリズム状晶[AcOEt] $mp$ , 145.5~146.5°C 元素分析値 $C_{14}H_{17}NO_3$ 理論値 C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66 実験値 C, 67.88; H, 7.23; N, 5.68 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -51.1^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)



参考例 80 : (R) - 5 - メタンスルホニルオキシメチル - 2 - オキソ - 3 - [4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] オキサゾリジン

(R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - 3 - [4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] オキサゾリジン 10.0 g 及びトリエチルアミン 10.5 ml のジクロロメタン 200 ml 溶液に氷冷攪拌下、メタンスルホニルクロリド 3.20 ml を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、灰褐色結晶 1.5 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 174.5 ~ 175.5 °C の無色プリズム状晶を得た。

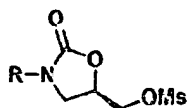
元素分析値  $C_{15}H_{20}N_2O_5S_2$

理論値 C, 48.37 ; H, 5.41 ; N, 7.52

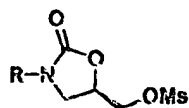
実験値 C, 48.41 ; H, 5.33 ; N, 7.36

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -54.2^\circ$  (c = 0.1, DMSO)

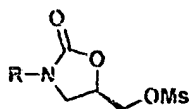
参考例 80 と同様にして参考例 81 から 104 の化合物を得た。



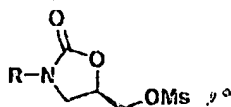
参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
81		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 111~112°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 理論値 C, 50.27; H, 5.34; N, 7.82 実験値 C, 50.10; H, 5.30; N, 7.73 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -50.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
82		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 124.5~125.5°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S 理論値 C, 50.74; H, 5.76; N, 6.96 実験値 C, 50.50; H, 5.66; N, 6.87 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -49.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
83		淡褐色針状晶[AcOEt] mp, 124~124.5°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S 理論値 C, 51.11; H, 6.10; N, 6.27 実験値 C, 50.82; H, 6.34; N, 6.25 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -47.8^\circ$ (c=0.1, DMSO)
84		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp, 139.5~141.5°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 理論値 C, 48.83; H, 4.98; N, 8.13 実験値 C, 48.67; H, 4.88; N, 7.97 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -55.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)



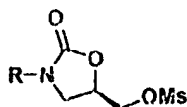
参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
85		<p>褐色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 3.22 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=5Hz), 3.53 (2H, t, J=5Hz), 3.60-3.70 (2H, m), 3.77 (1H, dd, J=9.5, 6.5 Hz), 4.10-4.15 (3H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J=11.5, 5.5Hz), 4.49 (1H, dd, J=11.5, 3Hz), 4.90-5.00 (1H, m), 6.58 (1H, t, J=9Hz), 7.12 (1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.37 (1H, dd, J=14.5, 2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1754</p> <p>MS (m/z): 418 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -45.7^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
86		<p>無色プリズム状晶 [AcOEt]</p> <p>mp, 159.5~160.5°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}</math></p> <p>理論値 C, 49.60; H, 5.72; N, 10.85</p> <p>実験値 C, 49.58; H, 5.46; N, 10.75</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -49.0^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
87		<p>無色プリズム状晶 [MeOH]</p> <p>mp, 182.5~183.5°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}</math></p> <p>理論値 C, 50.73; H, 5.96; N, 8.87</p> <p>実験値 C, 50.63; H, 6.11; N, 8.88</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -46.0^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
88		<p>無色プリズム状晶 [iso-PrOH]</p> <p>mp, 100.5~101.5°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}</math></p> <p>理論値 C, 50.22; H, 6.09; N, 6.51</p> <p>実験値 C, 50.12; H, 6.00; N, 6.39</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -44.2^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>



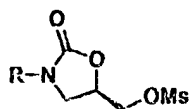
参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
89		<p>無色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.01 (3H, t, <math>J=7.5</math>Hz), 1.76 (2H, sex, <math>J=7.5</math>Hz), 2.96 (4H, t, <math>J=5</math>Hz), 3.23 (3H, s), 3.72 (4H, t, <math>J=5</math>Hz), 3.80 (1H, dd, <math>J=9, 6.5</math>Hz), 3.93 (2H, t, <math>J=7.5</math>Hz), 4.15 (1H, t, <math>J=9</math>Hz), 4.44 (1H, dd, <math>J=11.5, 5</math>Hz), 4.50 (1H, dd, <math>J=11.5, 3</math>Hz), 4.93-5.00 (1H, m), 6.88 (1H, d, <math>J=8.5</math>Hz), 6.93 (1H, dd, <math>J=8.5, 2.5</math>Hz), 7.27 (1H, d, <math>J=2.5</math>Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1754</p> <p>MS (<math>m/z</math>): 414 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -41.9^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
90		<p>淡褐色結晶 [iso-PrOH]</p> <p>mp, 128~130°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}</math></p> <p>理論値 C, 50.52; H, 5.30; N, 4.91</p> <p>実験値 C, 50.23; H, 5.30; N, 4.83</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -54.0^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
91		<p>淡褐色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 2.32 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.83 (1H, dd, <math>J=9, 6</math>Hz), 4.18 (1H, t, <math>J=9</math>Hz), 4.45 (1H, dd, <math>J=11.5, 5.5</math>Hz), 4.51 (1H, dd, <math>J=11.5, 3</math>Hz), 4.96-5.01 (1H, m), 6.96 (1H, d, <math>J=7.5</math>Hz), 7.27 (1H, t, <math>J=7.5</math>Hz), 7.30-7.40 (2H, m)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1754</p> <p>MS (<math>m/z</math>): 285 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -55.8^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
92		<p>淡黄色プリズム状晶 [iso-PrOH]</p> <p>mp, 113~113.5°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}</math></p> <p>理論値 C, 52.16; H, 5.72; N, 4.68</p> <p>実験値 C, 51.91; H, 5.56; N, 4.63</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -52.9^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>



参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
93		<p>淡黄色液体</p> <p>NMR (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> ppm: 2.32 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.85 (1H, dd, J=9.5, 5.5Hz), 4.07 (1H, t, J=9Hz), 4.32 (1H, dd, J=11.5, 4.5Hz), 4.53 (1H, dd, J=11.5, 3.5Hz), 4.90-5.00 (1H, m), 7.20-7.40 (4H, m)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1754</p> <p>MS (m/z): 285 (M<sup>+</sup>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -57.6° (c=0.1, MeOH)</p>
94		<p>無色結晶 [MeOH]</p> <p>mp, 109~110.5°C</p> <p>元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S</p> <p>理論値 C, 55.03; H, 6.47; N, 4.28</p> <p>実験値 C, 54.86; H, 6.25; N, 4.36</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -52.9° (c=0.1, DMSO)</p>
95		<p>無色鱗片状晶 [MeOH]</p> <p>mp, 149~150°C</p> <p>元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S</p> <p>理論値 C, 47.83; H, 5.02; N, 4.65</p> <p>実験値 C, 48.02; H, 4.95; N, 4.72</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -57.5° (c=0.5, DMSO)</p>
96		<p>無色針状晶 [iso-PrOH]</p> <p>mp, 85.5~87.5°C</p> <p>元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S</p> <p>理論値 C, 51.05; H, 5.81; N, 4.25</p> <p>実験値 C, 50.77; H, 5.93; N, 4.30</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -48.9° (c=0.1, DMSO)</p>
97		<p>淡褐色鱗片状晶 [AcOEt]</p> <p>mp, 106~107°C</p> <p>元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S</p> <p>理論値 C, 56.19; H, 4.72; N, 3.85</p> <p>実験値 C, 55.97; H, 4.72; N, 3.84</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -59.3° (c=0.5, MeOH)</p>



参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
98		無色板状晶[EtOH] mp, 120~121°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S 理論値 C, 50.26; H, 3.95; N, 7.33 実験値 C, 50.24; H, 3.93; N, 7.27 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -51.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
99		無色結晶[EtOH] mp, 72.5~74°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S 理論値 C, 46.28; H, 4.99; N, 3.85 実験値 C, 46.22; H, 4.95; N, 3.83 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -51.2^\circ$ (c=0.1, DMSO)
100		無色結晶[iso-PrOH-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 61.5~62.5°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S · 1/4H <sub>2</sub> O 理論値 C, 47.30; H, 5.69; N, 7.35 実験値 C, 47.00; H, 5.44; N, 7.20 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -45.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
101		黄褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.84(2H, quin, J=6.5 Hz), 2.15(6H, s), 2.37(2H, t, J=6.5 Hz), 3.23(3H, s), 3.80(1H, dd, J=9, 6 Hz), 4.06(2H, t, J=6.5 Hz), 4.15(1H, t, J=9 Hz), 4.45(1H, dd, J=11.5, 4.5 Hz), 4.51(1H, dd, J=11.5, 3 Hz), 4.95-5.00(1H, m), 7.15-7.25(2H, m), 7.52(1H, dd, J=13.5, 2.5 Hz) IR $\nu$ (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754 MS(m/z): 390(M <sup>+</sup> ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -48.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)



参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
102		淡黄褐色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 1.53(2H, quin, $J=7$ Hz), 1.72(2H, quin, $J=7$ Hz), 2.12(6H, s), 2.24(2H, t, $J=7$ Hz), 3.23(3H, s), 3.80(1H, dd, $J=9, 6$ Hz), 4.04(2H, t, $J=7$ Hz), 4.15(1H, t, $J=9$ Hz), 4.45(1H, dd, $J=11.5, 5.5$ Hz), 4.49(1H, dd, $J=11.5, 3$ Hz), 4.95-5.00(1H, m), 7.15-7.25(1H, m), 7.31-7.38(1H, m), 7.49-7.54(1H, m) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ : 1756 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -14.0^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)
103		淡黄色プリズム状晶〔EtOH〕 (塩酸塩) mp, 143~144.5°C 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$ 理論値 C, 45.12; H, 5.92; N, 9.87 実験値 C, 44.99; H, 5.88; N, 9.72 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -41.1^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)
104		無色針状晶〔iso-PrOH〕 mp, 100.5~102.5°C 元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ 理論値 C, 55.37; H, 5.89; N, 4.30 実験値 C, 55.11; H, 6.02; N, 4.27 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -58.1^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)

参考例 105 : (R) - 5 - アジドメチル - 2 - オキソ - 3 - [4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] オキサゾリジン

(R) - 5 - メタンスルホニルオキシメチル - 2 - オキソ - 3 - [4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] オキサゾリジン 11.5 g 及びアジ化ナトリウム 8.35 g の無水 N, N - ジメチルホルムアミド 110 ml 懸濁液を、65℃ で 5 時間攪拌した。冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、灰褐色結晶 8.85 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 110 ~ 111℃ の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{14}H_{17}N_5O_2S$

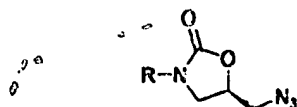
理論値 C, 52.65 ; H, 5.37 ; N, 21.93

実験値 C, 52.47 ; H, 5.35 ; N, 21.65

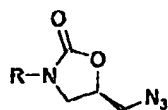
旋光度  $[\alpha]_D^{20} -124.4^\circ$  (c = 0.1, DMSO)

参考例 105 と同様にして参考例 106 から 129 の化合物を得た。

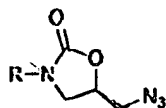




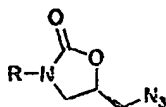
参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
106		無色結晶 [AcOEt] mp, 109~109.5°C 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$ 理論値 C, 55.08; H, 5.28; N, 22.94 実験値 C, 54.88; H, 5.12; N, 22.70 旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 136.4^\circ$ (c=0.1, DMSO)
107		無色針状晶 [AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 89~90°C 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_3$ 理論値 C, 55.01; H, 5.77; N, 20.05 実験値 C, 54.83; H, 5.72; N, 19.88 旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 118.5^\circ$ (c=0.1, DMSO)
108		淡褐色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 1.55-1.65(2H, m), 1.90-2.00(2H, m), 2.75-2.80(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.27(3H, s), 3.40-3.50(1H, m), 3.45(2H, t, J=5Hz), 3.56(2H, t, J=5Hz), 3.67(1H, dd, J=13.5, 6Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.10(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.06(1H, t, J=9Hz), 7.17(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.45(1H, dd, J=15, 2.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ : 1756, 2112 MS(m/z): 393(M <sup>+</sup> ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 100.3^\circ$ (c=0.1, DMSO)
109		褐色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 2.28(2H, quin, J=7.5Hz), 3.60-3.75(3H, m), 3.86(4H, td, J=7.5, 2.5Hz), 4.07(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 6.54(1H, dd, J=10.5, 8.5Hz), 7.11(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.35(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ : 1732, 2116 MS(m/z): 291(M <sup>+</sup> ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 90.8^\circ$ (c=0.1, DMSO)



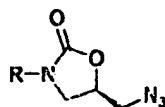
参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
110		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 3.26(3H, s), 3.45(2H, t, J=4.5Hz), 3.53(2H, t, J=4.5Hz), 3.60-3.75(5H, m), 4.08(1H, t, J=9Hz), 4.05-4.15(2H, m), 4.35-4.45(1H, m), 4.80-4.90(1H, m), 6.58(1H, t, J=8.5Hz), 7.12(1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.38(1H, dd, J=14.5, 2Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1752, 2112 MS(m/z): 365(M <sup>+</sup> ) 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -91.4° (c=0.1, DMSO)
111		無色鱗片状晶[iso-PrOH] mp, 106.5~107°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 53.88; H, 5.73; N, 25.14 実験値 C, 53.88; H, 5.63; N, 25.14 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -118.5° (c=0.1, DMSO)
112		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp, 112~113°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 54.28; H, 5.99; N, 19.99 実験値 C, 54.20; H, 6.09; N, 20.07 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -101.9° (c=0.1, DMSO)
113		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp, 86.5~87°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 56.50; H, 6.41; N, 19.38 実験値 C, 56.70; H, 6.57; N, 19.41 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -108.6° (c=0.1, DMSO)
114		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.96(4H, t, J=5Hz), 3.33(3H, s), 3.64-3.79(9H, m), 4.08-4.14(3H, m), 4.82-4.88(1H, m), 6.88(1H, d, J=8.5Hz), 6.98(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.26(1H, d, J=2.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754, 2112 MS(m/z): 377(M <sup>+</sup> ) 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -98.0° (c=0.1, DMSO)



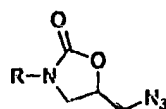
参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
115		赤褐色液体 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.33 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.68 (1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.84 (1H, dd, J=9, 6Hz), 4.08 (1H, t, J=9Hz), 4.74-4.80 (1H, m), 7.18 (2H, d, J=8Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754, 2112 MS(m/z): 232 (M <sup>+</sup> ) 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -119.1° (c=0.1, DMSO)
116		無色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.32 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=13.5, 6Hz), 3.70-3.80 (2H, m), 4.13 (1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8Hz), 7.26 (1H, t, J=8Hz), 7.30-7.40 (2H, m) IR ν (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1736, 2116 MS(m/z): 232 (M <sup>+</sup> ) 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -148.1° (c=0.1, DMSO)
117		淡黄色液体 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.33 (3H, s), 3.58 (1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.70-3.80 (2H, m), 3.99 (1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90 (1H, m), 7.20-7.40 (4H, m) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754, 2112 MS(m/z): 232 (M <sup>+</sup> ) 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -130.1° (c=0.5, MeOH)
118		淡褐色結晶 [iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 85~85.5°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 58.53; H, 5.73; N, 22.75 実験値 C, 58.30; H, 5.59; N, 22.46 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -140.4° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
119		無色プリズム状晶[AcOEt-n-Hexane] mp, 80~81°C 元素分析値 $C_{11}H_{12}N_4O_3$ 理論値 C, 53.22; H, 4.87; N, 22.57 実験値 C, 53.28; H, 4.96; N, 22.60 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -158.5^\circ$ (c=0.5, MeOH)
120		淡黄色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 0.97(3H, t, J=7.5Hz), 1.71(2H, sex, J=7.5Hz), 3.66(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 3.70-3.80(2H, m), 3.91(2H, t, J=7.5Hz), 4.10(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 6.95(2H, d, J=9Hz), 7.43(2H, d, J=9Hz) IR $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ : 1756 MS(m/z): 276(M <sup>+</sup> ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -114.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
121		黄色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.30(2H, sex, J=7.5Hz), 1.54(2H, quin, J=7.5Hz), 2.56(2H, t, J=5Hz), 3.67(1H, dd, J=13.5, 6Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.13(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.20(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ : 1754, 2112 MS(m/z): 274(M <sup>+</sup> ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -132.6^\circ$ (c=0.1, DMSO)
122		無色プリズム状晶[AcOEt-n-Hexane] mp, 90~91°C 元素分析値 $C_{16}H_{14}N_4O_3$ 理論値 C, 61.93; H, 4.55; N, 18.06 実験値 C, 62.10; H, 4.49; N, 17.97 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -140.4^\circ$ (c=0.5, MeOH)



参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
123		<p>淡褐色液体</p> <p>NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.61(1H, dd, J=13, 4.5Hz), 3.75(1H, dd, J=13, 4.5Hz), 3.87(1H, dd, J=8.5, 6Hz), 4.10(1H, t, J=8.5Hz), 4.75-4.85(1H, m), 7.14(1H, t, J=9Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.63(1H, dd, J=12.5, 3Hz), 8.35(1H, d, J=3.5Hz), 8.38(1H, d, J=2Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1756, 2112</p> <p>MS(m/z): 329(M<sup>+</sup>)</p> <p>旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -118.7° (c=0.1, DMSO)</p>
124		<p>無色板状晶 [EtOH]</p> <p>mp, 75~76°C</p> <p>元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub></p> <p>理論値 C, 50.32; H, 4.87; N, 18.06</p> <p>実験値 C, 50.27; H, 4.94; N, 18.01</p> <p>旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -119.8° (c=0.1, DMSO)</p>
125		<p>無色プリズム状晶 [iso-Pr<sub>2</sub>O]</p> <p>mp, 91~92°C</p> <p>元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub></p> <p>理論値 C, 52.01; H, 5.61; N, 21.66</p> <p>実験値 C, 51.99; H, 5.44; N, 21.60</p> <p>旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -114.1° (c=0.1, DMSO)</p>
126		<p>淡黄褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.84(2H, quin, J=6.5Hz), 2.14(6H, s), 2.35(2H, t, J=6.5Hz), 3.68(1H, dd, J=13.5, 6Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.06(2H, t, J=6.5Hz), 4.11(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.15-7.21(2H, m), 7.53(1H, dd, J=14, 2Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1754, 2112</p> <p>MS(m/z): 337(M<sup>+</sup>)</p> <p>旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -97.7° (c=0.1, DMSO)</p>



参考例	R	性状及び物理性[再結晶溶媒]
127		<p>淡褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.53(2H, quin, J=7Hz), 1.72(2H, quin, J=7Hz), 2.12(6H, s), 2.24(2H, t, J=7Hz), 3.67(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 3.73(1H, dd, J=13.5, 3Hz), 3.75(1H, dd, J=9, 6Hz), 4.04(2H, t, J=7Hz), 4.11(1H, t, J=9Hz), 4.83-4.89(1H, m), 7.15-7.21(2H, m), 7.52(1H, dd, J=13.5, 2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1754, 2112</p> <p>MS(m/z): 351(M<sup>+</sup>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -88.6° (c=0.1, DMSO)</p>
128		<p>橙色液体</p> <p>NMR(CDC1<sub>3</sub>) <math>\delta</math> ppm: 2.25(6H, s), 2.48(2H, t, J=7.5Hz), 2.85(3H, s), 3.23(2H, t, J=7.5Hz), 3.59(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.69(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.81(1H, dd, J=9, 6Hz), 4.04(1H, t, J=9Hz), 4.70-4.80(1H, m), 6.91(1H, t, J=9Hz), 7.10(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.37(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1754, 2112</p> <p>MS(m/z): 336(M<sup>+</sup>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -112.6° (c=0.1, DMSO)</p>
129		<p>無色針状晶[iso-PrOH]</p> <p>mp, 104~105.5°C</p> <p>元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub></p> <p>理論値 C, 61.75; H, 5.92; N, 20.58</p> <p>実験値 C, 61.64; H, 5.73; N, 20.54</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -135.9° (c=0.1, DMSO)</p>

参考例 130 : (R) - 5 - アジドメチル - 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [ (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン 1.0 g の 16% 塩化水素酢酸エチル 20ml 溶液を、室温で 30 分間攪拌し、析出した結晶を濾取した。結晶に水及び 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し淡褐色結晶 0.72 g を得た。イソプロパノールから再結晶して融点 114 ~ 115 °C の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{14}H_{17}FN_6O_2$

理論値 C, 52.49 ; H, 5.35 ; N, 26.24

実験値 C, 52.24 ; H, 5.21 ; N, 26.15

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -127.3^\circ$  (c=0.1, DMSO)

参考例 131 : (R) - 3 - [ 4 - [ 4 - (5 - アジドメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル ] ピペラジン - 1 - イル ] プロピオン酸エチル

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン 7.00 g 及びアクリル酸エチル 3.56ml のエタノール 70ml 溶液を 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ジエチルエーテル) で精製して、無色結晶 7.50 g を得た。イソプロパノールから再結晶して融点 82 ~ 83 °C の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{19}H_{25}FN_6O_4$

理論値 C, 54.28 ; H, 5.99 ; N, 19.99

実験値 C, 53.99 ; H, 5.88 ; N, 19.97

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -95.0^\circ$  (c=0.1, DMSO)

参考例 132 : (R) - 5 - アジドメチル - 3 - [ 4 - ( 4 - n - ブチルピペラジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - オキソオキサゾリン

(R) - 5 - <sup>2,3</sup>アジドメチル - 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン 2.00 g, 臭化 n - ブチル 0.74 ml 及び炭酸カリウム 0.86 g の N, N - ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液を、60℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、析出結晶を濾取して淡黄色結晶 1.93 g を得た。イソプロパノールから再結晶して融点 102 ~ 103℃ の淡黄色鱗片状晶を得た。

元素分析値  $C_{18}H_{25}FN_6O_2 \cdot 1/8 H_2O$

理論値 C, 57.09 ; H, 6.72 ; N, 22.19

実験値 C, 57.10 ; H, 6.86 ; N, 22.20

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -104.8^\circ$  (c = 0.1, DMSO)

参考例 133 : (R) - 5 - アジドメチル - 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - [ 4 - ( 3 - メトキシプロピオニル ) ピペラジン - 1 - イル ] フェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン 5.00 g 及びトリエチルアミン 3.26 ml のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液に氷冷攪拌下、3 - メトキシプロピオニルクロリド 2.30 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を滴下した後、1時間氷冷攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロパノール - ジイソプロピルエーテルの混液で結晶化し、濾取した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して、淡黄色結晶 4.35 g を得た。エタノールから再結晶して融点 99 ~ 101℃ の淡黄色プリズム状晶を得た。

元素分析値  $C_{18}H_{23}FN_6O_4$



理論値 C, 53.20 ; H, 5.70 ; N, 20.68

実験値 C, 53.07 ; H, 5.68 ; N, 20.75

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$   $-106.9^\circ$  ( $c=0.1$ , DMSO)

参考例 1 3 3 と同様にして参考例 1 3 4 の化合物を得た。

参考例 1 3 4 : (R) - 5 - アジドメチル - 3 - [ 4 - (ベンジルオキシアセチルピペラジーン - 1 - イル) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン

性状 無色針状晶 (再結晶溶媒 : EtOH)

融点  $101 \sim 102^\circ\text{C}$

元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4$

理論値 C, 58.97 ; H, 5.38 ; N, 17.94

実験値 C, 58.88 ; H, 5.32 ; N, 17.95

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$   $-89.6^\circ$  ( $c=0.1$ , DMSO)

参考例 1 3 5 : (S) - 5 - アミノメチル - 2 - オキソ - 3 - [ 4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル ] オキサゾリジン

(R) - 5 - アジドメチル - 2 - オキソ - 3 - [ 4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル ] オキサゾリジン 8.50 g 及びトリフェニルホスフィン 7.68 g の無水テトラヒドロフラン 130 ml 溶液を室温で 15 時間攪拌した。この混液に水 4.8 ml を加え、更に  $40^\circ\text{C}$  で 14 時間攪拌した。冷後、反応液に水を加え 10% 塩酸で酸性とした後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を炭酸カリウムでアルカリ性とした後、ジクロロメタン - メタノールの混液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し、無色結晶 6.88 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点  $119.5 \sim 121^\circ\text{C}$  の無色結晶を得た。

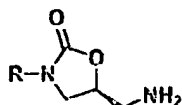
元素分析値  $C_{14}H_{19}N_3O_2S$

理論値 C, 57.31 ; H, 6.53 ; N, 14.32

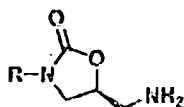
実験値 C, 57.36 ; H, 6.45 ; N, 14.06

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -35.9^\circ$  (c=0.1, DMSO)

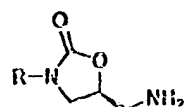
参考例 1 3 5 と同様にして参考例 1 3 6 から 1 6 3 の化合物を得た。



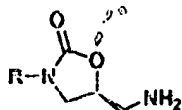
参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
136		無色結晶[AcOEt] mp, 100~101.5°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 60.20; H, 6.50; N, 15.04 実験値 C, 60.16; H, 6.44; N, 15.18 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -38.9° (c=0.1, DMSO)
137		淡褐色結晶[iso-PrOH-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 90~92°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 61.42; H, 6.87; N, 14.32 実験値 C, 61.16; H, 6.56; N, 14.40 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -36.1° (c=0.1, DMSO)
138		無色針状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 102~102.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 59.43; H, 6.86; N, 12.99 実験値 C, 59.13; H, 6.72; N, 12.89 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -35.0° (c=0.1, DMSO)
139		淡褐色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.52(2H, hrs), 1.55-1.65(2H, m), 1.90-2.00(2H, m), 2.70-2.85(3H, m), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.15-3.25(2H, m), 3.27(3H, s), 3.40-3.50(1H, m), 3.45(2H, t, J=5Hz), 3.56(2H, t, J=5Hz), 3.81(1H, dd, J=9, 6 .5Hz), 4.01(1H, t, J=9Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 7.05(1H, t, J=9Hz), 7.17(1H, dd , J=9, 2.5Hz), 7.46(1H, dd, J=15, 2.5Hz) IR ν(liq.) cm <sup>-1</sup> : 1744, 3380 MS(m/z): 367(M <sup>+</sup> ) 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -30.1° (c=0.1, DMSO)



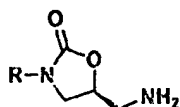
参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
140		無色結晶[iso-PrOH-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 88~88.5℃ 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 57.85; H, 6.90; N, 14.20 実験値 C, 57.57; H, 7.15; N, 14.06 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -30.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
141		淡黄色結晶[iso-PrOH] mp, 134~135℃ 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 56.83; H, 6.62; N, 14.73 実験値 C, 56.86; H, 6.74; N, 14.66 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -35.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
142		灰白色針状晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.58(2H, brs), 2.27(2H, quin, J=7.5Hz), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.83(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.78(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 3.85(4H, td, J=7.5, 2Hz), 3.98(1H, t, J=8.5Hz), 4.50-4.60(1H, m), 6.53(1H, dd, J=10.5, 8.5Hz), 7.11(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.36(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz) IR $\nu$ (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1722, 3408 MS(m/z): 265(M <sup>+</sup> ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -40.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
143		淡褐色結晶[AcOEt] mp, 105~106.5℃ 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 56.94; H, 6.14; N, 14.23 実験値 C, 56.68; H, 5.92; N, 14.00 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -36.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)



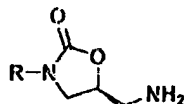
参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
144	<chem>COc1ccc(OCC2CN(C2)c3ccc(F)cc3)cc1</chem>	<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.54(2H, brs), 2.79(1H, dd, <math>J=13.5, 5\text{Hz}</math>), 2.84(1H, dd, <math>J=13.5, 5\text{Hz}</math>), 3.26(3H, s), 3.45(2H, t, <math>J=4.5\text{Hz}</math>), 3.53(2H, t, <math>J=4.5\text{Hz}</math>), 3.60-3.65(2H, m), 3.78(1H, dd, <math>J=8.5, 6.5\text{Hz}</math>), 3.98(1H, t, <math>J=8.5\text{Hz}</math>), 4.05-4.15(2H, m), 4.35-4.45(1H, m), 4.50-4.60(1H, m), 6.57(1H, t, <math>J=8.5\text{Hz}</math>), 7.12(1H, dd, <math>J=8.5, 2\text{Hz}</math>), 7.38(1H, dd, <math>J=14.5, 2\text{Hz}</math>)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1744, 3384</p> <p>MS(<math>m/z</math>): 339(<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} - 27.9^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
145	<chem>CN1CCN(C1)c2ccc(F)cc2</chem>	<p>淡黄色結晶</p> <p>NMR(DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.89(2H, brs), 2.22(3H, s), 2.46(4H, t, <math>J=5\text{Hz}</math>), 2.79(1H, dd, <math>J=14, 5\text{Hz}</math>), 2.84(1H, dd, <math>J=14, 5\text{Hz}</math>), 2.98(4H, t, <math>J=5\text{Hz}</math>), 3.81(1H, dd, <math>J=9, 6\text{Hz}</math>), 4.01(1H, t, <math>J=9\text{Hz}</math>), 4.54-4.61(1H, m), 7.03(1H, t, <math>J=8.5\text{Hz}</math>), 7.18(1H, dd, <math>J=8.5, 2\text{Hz}</math>), 7.46(1H, dd, <math>J=15.5, 2\text{Hz}</math>)</p> <p>IR <math>\nu</math> (KBr) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1734, 3328, 3372</p> <p>MS(<math>m/z</math>): 308(<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} - 34.0^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
146	<chem>CCCCN1CCN(C1)c2ccc(F)cc2</chem>	<p>淡黄色結晶[iso-PrOH-iso-Pr<math>_2</math>O]</p> <p>mp, 98~100°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}</math></p> <p>理論値 C, 60.45; H, 7.83; N, 15.67</p> <p>実験値 C, 60.62; H, 7.81; N, 15.46</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} - 34.1^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>



参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
147		<p>無色結晶</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.51 (2H, brs), 2.80 (1H, dd, <math>J=13.5, 5\text{Hz}</math>), 2.85 (1H, dd, <math>J=13.5, 5\text{Hz}</math>), 2.96 (4H, t, <math>J=5\text{Hz}</math>), 3.33 (3H, s), 3.68 (2H, t, <math>J=5\text{Hz}</math>), 3.71 (4H, t, <math>J=5\text{Hz}</math>), 3.81 (1H, dd, <math>J=9, 6.5\text{Hz}</math>), 4.02 (1H, t, <math>J=9\text{Hz}</math>), 4.09 (2H, t, <math>J=5\text{Hz}</math>), 4.52-4.60 (1H, m), 6.87 (1H, d, <math>J=8.5\text{Hz}</math>), 6.98 (1H, dd, <math>J=8.5, 2.5\text{Hz}</math>), 7.27 (1H, d, <math>J=2.5\text{Hz}</math>)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1748, 3496</p> <p>MS (m/z): 351 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -25.0^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
148		<p>淡褐色結晶</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.01 (3H, t, <math>J=7.5\text{Hz}</math>), 1.58 (2H, brs), 1.76 (2H, sex, <math>J=7.5\text{Hz}</math>), 2.75-2.90 (2H, m), 2.95 (4H, t, <math>J=5\text{Hz}</math>), 3.72 (4H, t, <math>J=5\text{Hz}</math>), 3.81 (1H, dd, <math>J=9, 6.5\text{Hz}</math>), 3.93 (2H, t, <math>J=7.5\text{Hz}</math>), 4.02 (1H, t, <math>J=9\text{Hz}</math>), 4.53-4.60 (1H, m), 6.87 (1H, d, <math>J=9\text{Hz}</math>), 6.94 (1H, dd, <math>J=9, 2.5\text{Hz}</math>), 7.29 (1H, d, <math>J=2.5\text{Hz}</math>)</p> <p>IR <math>\nu</math> (KBr) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1732, 3388</p> <p>MS (m/z): 335 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -28.0^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
149		<p>無色無晶形固体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 2.27 (3H, s), 2.80 (1H, dd, <math>J=13.5, 5\text{Hz}</math>), 2.85 (1H, dd, <math>J=13.5, 5\text{Hz}</math>), 3.07 (2H, brs), 3.82 (1H, dd, <math>J=8.5, 6\text{Hz}</math>), 4.02 (1H, t, <math>J=8.5\text{Hz}</math>), 4.53-4.61 (1H, m), 7.18 (2H, d, <math>J=8.5\text{Hz}</math>), 7.43 (2H, d, <math>J=8.5\text{Hz}</math>)</p> <p>IR <math>\nu</math> (KBr) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1748, 3356</p> <p>MS (m/z): 206 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -38.1^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>

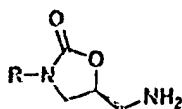


参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
150		<p>無色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.52 (2H, brs), 2.31 (3H, s), 2.80 (1H, dd, <math>J=13.5, 5.5</math> Hz), 2.86 (1H, dd, <math>J=13.5, 5.5</math> Hz), 3.83 (1H, dd, <math>J=8.5, 6</math> Hz), 4.04 (1H, t, <math>J=8.5</math> Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 6.93 (1H, d, <math>J=8</math> Hz), 7.25 (1H, t, <math>J=8</math> Hz), 7.35-7.40 (2H, m)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1748, 3392</p> <p>MS (m/z): 206 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -36.9^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
151		<p>淡黄色液体</p> <p>NMR (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.43 (2H, brs), 2.31 (3H, s), 3.00 (1H, dd, <math>J=13.5, 6</math> Hz), 3.11 (1H, dd, <math>J=13.5, 3.5</math> Hz), 3.74 (1H, dd, <math>J=8.5, 6</math> Hz), 3.94 (1H, t, <math>J=8.5</math> Hz), 4.70-4.80 (1H, m), 7.20-7.30 (4H, m)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1748, 3392</p> <p>MS (m/z): 206 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -48.5^\circ</math> (<math>c=0.5</math>, MeOH)</p>
152		<p>淡黄色結晶</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.60 (2H, brs), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.80 (1H, dd, <math>J=13.5, 5.5</math> Hz), 2.85 (1H, dd, <math>J=13.5, 5.5</math> Hz), 3.81 (1H, dd, <math>J=9, 6</math> Hz), 4.01 (1H, t, <math>J=9</math> Hz), 4.50-4.60 (1H, m), 7.11 (1H, d, <math>J=8.5</math> Hz), 7.27 (1H, dd, <math>J=8.5, 2.5</math> Hz), 7.32 (1H, d, <math>J=2.5</math> Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (KBr) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1730, 3420</p> <p>MS (m/z): 220 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -37.0^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>

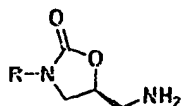


参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
153		無色プリズム状晶[AcOEt-n-Hexane] mp, 80~81°C 元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 59.45; H, 6.35; N, 12.61 実験値 C, 59.49; H, 6.32; N, 12.60 旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 59.0^\circ$ (c=0.5, MeOH)
154		無色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.97(3H, t, J=7.5 Hz), 1.71(2H, sex, J=7.5 Hz), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5 Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5 Hz), 3.10(2H, brs), 3.81(1H, dd, J=8.5, 6.5 Hz), 3.91(2H, t, J=7.5 Hz), 4.01(1H, t, J=8.5 Hz), 4.50-4.60(1H, m), 6.94(2H, d, J=9 Hz), 7.44(2H, d, J=9 Hz) IR $\nu$ (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1732, 3336 旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 37.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
155		無色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.89(3H, t, J=7.5 Hz), 1.30(2H, sex, J=7.5 Hz), 1.54(2H, quin, J=7.5 Hz), 2.55(2H, t, J=7.5 Hz), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5 Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5 Hz), 3.13(2H, brs), 3.83(1H, dd, J=9, 6.5 Hz), 4.03(1H, t, J=9 Hz), 7.18(2H, d, J=8.5 Hz), 7.45(2H, d, J=8.5 Hz) IR $\nu$ (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1748, 3356 MS(m/z): 248(M <sup>+</sup> ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 35.8^\circ$ (c=0.1, DMSO)
156		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 110~111°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85 実験値 C, 67.31; H, 5.69; N, 9.84 旋光度 $[\alpha]_D^{20} - 51.5^\circ$ (c=0.5, MeOH)





参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
157	 <chem>c1ccc(cc1Oc2ccncc2)F</chem>	淡黄色結晶[AcOEt-n-Hexane] mp, 78~79°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 59.40; H, 4.65; N, 13.85 実験値 C, 59.35; H, 4.73; N, 13.77 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -40.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
158	 <chem>COc1ccc(cc1Oc2ccncc2)F</chem>	淡黄色結晶 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1.31(2H, brs), 2.98(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.11(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.45(3H, s), 3.76(2H, t, J=4.5Hz), 3.82(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 4.00(1H, t, J=8.5Hz), 4.18(2H, t, J=4.5Hz), 4.60-4.70(1H, m), 7.00(1H, t, J=9Hz), 7.10-7.20(1H, m), 7.47(1H, dd, J=13, 3Hz) IR $\nu$ (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1746, 3328, 3396 MS(m/z): 284(M <sup>+</sup> ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -33.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
159	 <chem>CN(C)CCOc1ccc(cc1Oc2ccncc2)F</chem>	無色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.22(6H, s), 2.63(2H, t, J=6Hz), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.86(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.19(2H, brs), 3.82(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 4.02(1H, t, J=8.5Hz), 4.10(2H, t, J=6Hz), 4.55-4.61(1H, m), 7.14-7.21(2H, m), 7.52(1H, dd, J=15.5, 2.5Hz) IR $\nu$ (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1730, 3328 MS(m/z): 297(M <sup>+</sup> ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -40.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)



参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
160		<p>淡黄色プリズム状晶[iso-PrOH-iso-Pr<sub>2</sub>O]  mp, 61~63°C  元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  理論値 C, 57.86; H, 7.12; N, 13.50  実験値 C, 57.61; H, 6.78; N, 13.19  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -33.1^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
161		<p>無色無晶形固体  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm: 1.53 (2H, quin, J=7Hz), 1.55 (2H, brs), 1.72 (2H, quin, J=7Hz), 2.12 (6H, s), 2.24 (2H, t, J=7Hz), 2.79 (1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.85 (1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.82 (1H, dd, J=9, 6Hz), 4.02 (1H, t, J=9Hz), 4.03 (2H, t, J=7Hz), 4.54-4.61 (1H, m), 7.16 (1H, t, J=9Hz), 7.19 (1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.54 (1H, dd, J=14, 2.5Hz)  IR <math>\nu</math> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1728, 3336, 3420  MS (m/z): 325 (M<sup>+</sup>)  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -24.1^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
162		<p>淡褐色液体  NMR (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> ppm: 1.44 (2H, brs), 2.26 (6H, s), 2.48 (2H, t, J=7.5Hz), 2.84 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.10 (1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.22 (2H, t, J=7.5Hz), 3.81 (1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 4.00 (1H, t, J=8.5Hz), 4.60-4.70 (1H, m), 6.91 (1H, t, J=9Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=14.5, 2.5Hz)  IR <math>\nu</math> (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1750, 3384  MS (m/z): 310 (M<sup>+</sup>)  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -34.8^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
163		<p>無色プリズム状晶[iso-PrOH-n-Hexane]  mp, 81~82.5°C  元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  理論値 C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37  実験値 C, 68.03; H, 7.53; N, 11.31  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -36.0^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>

参考例 164 : (S) - 5 - アミノメチル - 3 - [3 - フルオロ - 4 - [4 - (ヒドロキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン

(R) - 5 - アジドメチル - 3 - [4 - [4 - (ベンジルオキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - フルオロフェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン 5.10 g, 5%パラジウム炭素 1.00 g 及び 40%塩化水素メタノール溶液 5.00 ml のメタノール 300 ml 懸濁液を、60℃、水素圧 70 kg/cm<sup>2</sup> で 12 時間攪拌した。反応後、触媒を濾去して溶媒を減圧留去した。残渣に水及び 10%水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、1, 2 - ジクロロエタン - メタノールの混液で抽出した。抽出液を芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にイソプロパノールを加え析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して無色結晶 2.63 g を得た。

IR スペクトル  $\nu$  (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1754, 3432

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm:

2.95-3.00 (4H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.87 (1H, dd, J=9, 6.5Hz), 4.12 (2H, s), 4.15 (1H, t, J=9Hz), 4.52 (1H, brs), 4.85-4.95 (1H, m), 7.08 (1H, t, J=9Hz), 7.19 (1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.48 (1H, dd, J=14.5, 2.5Hz), 8.12 (2H, brs)

マスペクトル m/z: 352 (M<sup>+</sup>)

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  -38.2° (c=0.1, DMSO)

参考例 165 : (R) - N - [2 - オキソ - 3 - [4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] オキサゾリジン - 5 - イル] メチルイソチオシアネート

(S) - 5 - アミノメチル - 2 - オキソ - 3 - [4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] オキサゾリジン 1.00 g のベンゼン 10 ml 及び N, N - ジメチルホルムアミド 1 ml の混液に、トリエチルアミン 0.5 ml 及び二硫化炭素 0.2 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロ

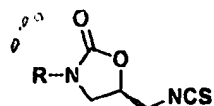
ロメタン 10 ml とトリエチルアミン 0.5 ml を加えた。この混合液に氷冷攪拌下、クロロ炭酸エチル 0.35 ml を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え析出した結晶を濾取し、無色結晶 0.98 g を得た。<sup>9a</sup>N, N-ジメチルホルムアミド-水の混液から再結晶し、融点 194.5 ~ 195.5 °C の無色結晶を得た。元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

理論値 C, 53.71 ; H, 5.11 ; N, 12.53

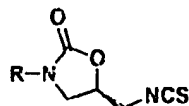
実験値 C, 53.53 ; H, 5.07 ; N, 12.54

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -151.8^\circ$  (c=0.1, DMSO)

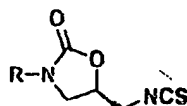
参考例 165 と同様にして参考例 166 から 194 の化合物を得た。



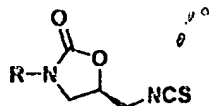
参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
166		<p>淡黄色柱状晶[CH<sub>3</sub>CN]</p> <p>mp, 135.5~136.5℃</p> <p>元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub></p> <p>理論値 C, 50.97; H, 4.56; N, 11.89</p> <p>実験値 C, 51.01; H, 4.60; N, 11.85</p> <p>旋光度[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -151.9° (c=0.1, DMSO)</p>
167		<p>褐色液体</p> <p>NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.06(4H, t, J=5Hz), 3.83-3.86(2H, m), 3.87(4H, t, J=5Hz), 3.96(1H, dd, J=15.5, 5.5Hz), 4.15(1H, t, J=9Hz), 4.79-4.85(1H, m), 6.95(1H, t, J=9Hz), 7.13(1H, dd, J=9, 2Hz), 7.43(1H, dd, J=14.5, 2Hz)</p> <p>IR(liq.): 1754, 2096</p> <p>MS(m/z): 337(M<sup>+</sup>)</p> <p>旋光度[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -139.1° (c=0.08, DMSO)</p>
168		<p>無色プリズム状晶[AcOEt-iso-Pr<sub>2</sub>O]</p> <p>mp, 118.5~120℃</p> <p>元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S</p> <p>理論値 C, 55.88; H, 5.52; N, 11.50</p> <p>実験値 C, 55.89; H, 5.58; N, 11.41</p> <p>旋光度[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -146.6° (c=0.1, DMSO)</p>
169		<p>無色結晶[AcOEt-iso-Pr<sub>2</sub>O]</p> <p>mp, 63~64℃</p> <p>元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S</p> <p>理論値 C, 55.73; H, 5.91; N, 10.26</p> <p>実験値 C, 55.64; H, 5.99; N, 10.27</p> <p>旋光度[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -130.7° (c=0.1, DMSO)</p>
170		<p>淡黄色針状晶[iso-PrOH]</p> <p>mp, 92.5~94℃</p> <p>元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S</p> <p>理論値 C, 55.03; H, 5.77; N, 12.84</p> <p>実験値 C, 54.84; H, 5.87; N, 12.71</p> <p>旋光度[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -121.8° (c=0.1, DMSO)</p>

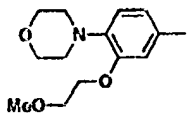
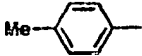
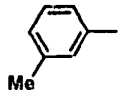
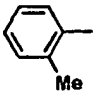


参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
171		<p>淡褐色針状晶 [EtOH]</p> <p>mp, 139~141°C</p> <p>元素分析値 <math>C_{17}H_{19}FN_4O_4S</math></p> <p>理論値 C, 51.77; H, 4.86; N, 14.20</p> <p>実験値 C, 51.48; H, 5.03; N, 14.03</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} - 130.5^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
172		<p>淡黄色結晶 [MeOH]</p> <p>mp, 110~112°C</p> <p>元素分析値 <math>C_{19}H_{23}FN_4O_4S \cdot 1/4H_2O</math></p> <p>理論値 C, 53.45; H, 5.55; N, 13.12</p> <p>実験値 C, 53.60; H, 5.46; N, 13.04</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} - 123.9^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
173		<p>淡褐色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 2.28 (2H, quin, J=7.5Hz), 3.74 (2H, dd, J=9, 5.5Hz), 3.87 (4H, td, J=7.5, 2Hz), 4.00 (1H, dd, J=15, 5Hz), 4.10 (1H, dd, J=15, 3.5Hz), 4.14 (1H, t, J=9Hz), 4.85-4.95 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=10, 9Hz), 7.11 (1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.34 (1H, dd, J=14.5, 2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>cm^{-1}</math>: 1754, 2092</p> <p>MS (m/z): 307 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} - 155.8^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
174		<p>褐色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 3.24 (3H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J=9, 5.5Hz), 3.95-4.20 (5H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 6.59 (1H, dd, J=10.5, 8.5Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.36 (1H, dd, J=14.5, 2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>cm^{-1}</math>: 1754, 2100</p> <p>MS (m/z): 337 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} - 129.3^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>

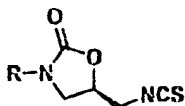


参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
175		無色針状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 78.5~79.5°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S 理論値 C, 53.53; H, 5.29; N, 11.02 実験値 C, 53.47; H, 5.47; N, 10.93 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -140.4° (c=0.1, DMSO)
176		無色プリズム状晶[THF-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 127~127.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 54.84; H, 5.47; N, 15.99 実験値 C, 54.83; H, 5.41; N, 15.84 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -159.0° (c=0.1, DMSO)
177		淡黄色板状晶[iso-PrOH] mp, 101~102°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 58.14; H, 6.42; N, 14.27 実験値 C, 58.06; H, 6.51; N, 14.16 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -133.8° (c=0.1, DMSO)
178		無色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.01(3H, t, J=7.5 Hz), 1.76(2H, sex, J=7.5 Hz), 2.96(4H, t, J=5 Hz), 3.72(4H, t, J=5 Hz), 3.78(1H, dd, J=9, 5.5 Hz), 3.93(2H, t, J=7.5 Hz), 4.02(1H, dd, J=15.5, 5 Hz), 4.11(1H, dd, J=15.5, 3.5 Hz), 4.18(1H, t, J=9 Hz), 4.88-4.96(1H, m), 6.88(1H, d, J=9 Hz), 6.94(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.25(1H, d, J=2.5 Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1756, 2092 MS(m/z): 377(M <sup>+</sup> ) 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -137.1° (c=0.1, DMSO)

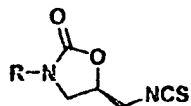


参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
179		<p>淡黄色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 2.97 (4H, t, <math>J=5</math>Hz), 3.33 (3H, s), 3.68 (2H, t, <math>J=5</math>Hz), 3.72 (4H, t, <math>J=5</math>Hz), 3.78 (1H, dd, <math>J=9, 5.5</math>Hz), 4.02 (1H, dd, <math>J=15.5, 5</math>Hz), 4.07-4.13 (3H, m), 4.18 (1H, t, <math>J=9</math>Hz), 4.89-4.96 (1H, m), 6.89 (1H, d, <math>J=8.5</math>Hz), 6.97 (1H, dd, <math>J=8.5, 2.5</math>Hz), 7.25 (1H, d, <math>J=2.5</math>Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1754, 2100</p> <p>MS (m/z): 393 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -113.7^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
180		<p>淡褐色液体</p> <p>NMR (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 2.28 (3H, s), 3.79 (1H, dd, <math>J=9, 5.5</math>Hz), 4.04 (1H, dd, <math>J=15, 5</math>Hz), 4.10 (1H, dd, <math>J=15, 3</math>Hz), 4.19 (1H, t, <math>J=9</math>Hz), 4.90-4.96 (1H, m), 7.20 (2H, d, <math>J=8.5</math>Hz), 7.43 (2H, d, <math>J=8.5</math>Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1756, 2096</p> <p>MS (m/z): 248 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -178.3^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
181		<p>無色結晶 [iso-<math>\text{Pr}_2\text{O}</math>]</p> <p>mp, 54.5~55°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}</math></p> <p>理論値 C, 58.05; H, 4.87; N, 11.28</p> <p>実験値 C, 58.13; H, 4.99; N, 11.26</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -183.2^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
182		<p>淡黄色液体</p> <p>NMR (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> ppm: 2.33 (3H, s), 3.80 (1H, dd, <math>J=9, 5.5</math>Hz), 3.84 (1H, dd, <math>J=14.5, 3.5</math>Hz), 4.02 (1H, dd, <math>J=14.5, 4.5</math>Hz), 4.08 (1H, t, <math>J=9</math>Hz), 4.80-4.90 (1H, m), 7.20-7.30 (4H, m)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1754, 2100</p> <p>MS (m/z): 248 (<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -164.4^\circ</math> (<math>c=0.2</math>, MeOH)</p>

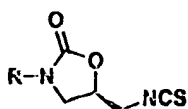




参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
183		無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 92~92.5℃ 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 59.52; H, 5.38; N, 10.68 実験値 C, 59.54; H, 5.39; N, 10.65 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -175.1° (c=0.1, DMSO)
184		無色針状晶[AcOEt] mp, 99~100℃ 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 54.53; H, 4.58; N, 10.60 実験値 C, 54.58; H, 4.66; N, 10.60 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -152.6° (c=0.5, MeOH)
185		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 62~63℃ 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 57.52; H, 5.52; N, 9.58 実験値 C, 57.48; H, 5.36; N, 9.51 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -153.8° (c=0.1, DMSO)
186		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.30(2H, sex, J=7.5Hz), 1.55(2H, quin, J=7.5Hz), 2.56(2H, t, J=7.5Hz), 3.79(1H, dd, J=9, 6Hz), 4.03(1H, dd, J=15.5, 5.5Hz), 4.11(1H, dd, J=15.5, 3.5Hz), 4.19(1H, t, J=9Hz), 7.20(2H, d, J=8.5Hz), 7.44(2H, d, J=8.5Hz) IR ν(liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754, 2088 MS(m/z): 290(M <sup>+</sup> ) 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -163.0° (c=0.1, DMSO)



参考例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
187		<p>淡黄色針状晶</p> <p>NMR(DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 2.55 (3H, s), 3.89 (1H, dd, <math>J=9.5, 5.5</math>Hz), 4.08 (1H, dd, <math>J=15, 5.5</math>Hz), 4.15 (1H, dd, <math>J=15, 3.5</math>Hz), 4.28 (1H, t, <math>J=9</math>Hz), 4.98-5.03 (1H, m), 7.70 (2H, d, <math>J=9</math>Hz), 8.00 (2H, d, <math>J=9</math>Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (KBr) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1748, 2168</p> <p>MS(<math>m/z</math>): 276(<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度<math>[\alpha]_D^{20} -195.6^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
188		<p>淡黄色針状晶[AcOEt]</p> <p>mp, 156~157°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}</math></p> <p>理論値 C, 62.56; H, 4.32; N, 8.58</p> <p>実験値 C, 62.49; H, 4.52; N, 8.41</p> <p>旋光度<math>[\alpha]_D^{20} -138.3^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, MeOH)</p>
189		<p>黄色液体</p> <p>NMR(DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 3.86 (1H, dd, <math>J=10, 5.5</math>Hz), 4.06 (1H, dd, <math>J=15, 5</math>Hz), 4.14 (1H, dd, <math>J=15, 3</math>Hz), 4.24 (1H, t, <math>J=9</math>Hz), 4.94-5.02 (1H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.71 (1H, dd, <math>J=13, 2.5</math>Hz), 8.34 (1H, dd, <math>J=5, 1</math>Hz), 8.36 (1H, d, <math>J=2.5</math>Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1758, 2092</p> <p>MS(<math>m/z</math>): 345(<math>M^+</math>)</p> <p>旋光度<math>[\alpha]_D^{20} -104.3^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
190		<p>淡黄色プリズム状晶[iso-PrOH]</p> <p>mp, 99.5~100.5°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}</math></p> <p>理論値 C, 53.08; H, 5.35; N, 12.38</p> <p>実験値 C, 53.04; H, 5.27; N, 12.00</p> <p>旋光度<math>[\alpha]_D^{20} -138.5^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>



参考例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
191		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 149~150°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 55.57; H, 6.03; N, 11.44 実験値 C, 55.56; H, 6.07; N, 11.49 旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -38.1° (c=0.1, DMSO)
192		黄色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.13(6H, s), 2.37(2H, t, J=7Hz), 2.79(3H, s), 3.10-3.25(2H, m), 3.70-4.15(4H, m), 4.85-4.95(1H, m), 6.90-7.00(1H, m), 7.10-7.20(1H, m), 7.35-7.45(1H, m) IR ν(liq.) cm <sup>-1</sup> : 1750 MS(m/z): 352(M <sup>+</sup> ) 旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -22.3° (c=0.1, DMSO)
193		無色針状晶[AcOEt] mp, 103.5~104.5°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 61.29; H, 5.14; N, 10.21 実験値 C, 61.24; H, 5.13; N, 10.20 旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -172.7° (c=0.1, DMSO)
194		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 122.5~124°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 62.48; H, 5.59; N, 9.71 実験値 C, 62.49; H, 5.61; N, 9.65 旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -166.8° (c=0.1, DMSO)

実施例 1 : (S) -N- [2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル) フェニル] オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素

(R) -N- [2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル) フェニル] オキサゾリジン-5-イル] メチルイソチオシアネート 0.76 g のメタノール 15 ml 溶液に、21% アンモニアメタノール溶液 15 ml を加え、室温で 19 時間攪拌した。析出結晶を濾取し、水、ジソプロピルエーテルで順次洗浄し、無色結晶 0.49 g を得た。N, N-ジメチルホルムアミド-水の混液から再結晶し、融点 194.5 ~ 195°C の無色結晶を得た。

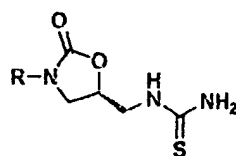
元素分析値  $C_{15}H_{20}N_4O_2S_2$

理論値 C, 51.11 ; H, 5.72 ; N, 15.90

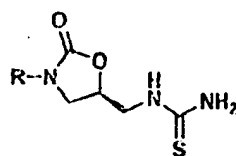
実験値 C, 51.06 ; H, 5.42 ; N, 15.74

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -19.9^\circ$  (c = 0.1, DMSO)

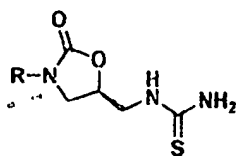
実施例 1 と同様にして実施例 2 ~ 34 の化合物を得た。



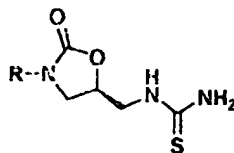
実施例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
2		無色針状晶[CH <sub>3</sub> CN] mp, 189.5~190.5°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 48.63; H, 5.17; N, 15.12 実験値 C, 48.63; H, 5.12; N, 15.05 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -16.9° (c=0.1, DMSO)
3		無色針状晶[MeOH] mp, 204~205°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 50.84; H, 5.40; N, 15.81 実験値 C, 50.86; H, 5.44; N, 15.88 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -19.0° (c=0.1, DMSO)
4		無色結晶[EtOH] mp, 169~170.5°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 53.39; H, 6.06; N, 14.65 実験値 C, 53.33; H, 6.20; N, 14.62 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -16.9° (c=0.1, DMSO)
5		淡褐色結晶[AcOEt] mp, 153.5~154.5°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S 理論値 C, 53.51; H, 6.38; N, 13.14 実験値 C, 53.32; H, 6.52; N, 13.06 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -17.8° (c=0.1, DMSO)
6		淡黄色結晶[iso-PrOH] mp, 170~171°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 理論値 C, 52.97; H, 6.22; N, 15.44 実験値 C, 52.98; H, 6.31; N, 15.43 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -12.0° (c=0.1, DMSO)



実施例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
7		淡褐色結晶[CH <sub>3</sub> CN] mp, 199~201°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 理論値 C, 49.62; H, 5.39; N, 17.02 実験値 C, 49.50; H, 5.66; N, 16.94 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -16.1° (c=0.1, DMSO)
8		無色プリズム状晶[EtOH] mp, 97~99°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S · 1/4H <sub>2</sub> O 理論値 C, 51.40; H, 6.02; N, 15.77 実験値 C, 51.19; H, 6.15; N, 15.82 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -20.1° (c=0.1, DMSO)
9		無色針状晶[AcOEt] mp, 141~143°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S · 3/4H <sub>2</sub> O 理論値 C, 49.77; H, 5.52; N, 16.58 実験値 C, 50.01; H, 5.43; N, 16.34 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -15.4° (c=0.1, DMSO)
10		淡褐色針状晶[AcOEt] mp, 133~134.5°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 50.84; H, 5.40; N, 15.81 実験値 C, 50.87; H, 5.53; N, 15.55 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -15.0° (c=0.1, DMSO)
11		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 112~114°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S · 1/4H <sub>2</sub> O 理論値 C, 50.67; H, 5.88; N, 13.90 実験値 C, 50.69; H, 5.77; N, 13.93 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -15.0° (c=0.1, DMSO)

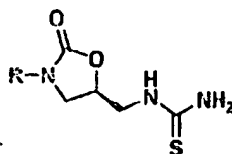


実施例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
12		<p>淡褐色プリズム状晶[DMF-H<sub>2</sub>O]  mp, 214~216°C  元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  理論値 C, 52.30; H, 6.03; N, 19.06  実験値 C, 52.21; H, 6.01; N, 18.82  旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -26.9° (c=0.1, DMSO)</p>
13		<p>淡黄色結晶[iso-PrOH]  mp, 177~178°C  元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  理論値 C, 55.72; H, 6.89; N, 17.10  実験値 C, 55.60; H, 6.96; N, 17.02  旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -19.0° (c=0.1, DMSO)</p>
14		<p>無色針状晶[AcOEt]  mp, 168.5~170°C  元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S  理論値 C, 54.80; H, 6.64; N, 14.20  実験値 C, 54.90; H, 6.36; N, 14.05  旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -18.0° (c=0.1, DMSO)</p>
15		<p>無色針状晶[EtOH]  mp, 159.5~160.5°C  元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S  理論値 C, 52.67; H, 6.38; N, 13.65  実験値 C, 52.41; H, 6.50; N, 13.54  旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -10.0° (c=0.1, DMSO)</p>
16		<p>無色針状晶[MeOH]  mp, 140~141°C  元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  理論値 C, 54.32; H, 5.70; N, 15.84  実験値 C, 54.25; H, 5.64; N, 15.70  旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -12.0° (c=0.1, DMSO)</p>

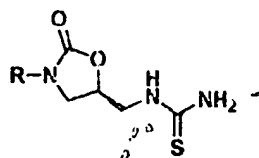


実施例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
17		無色プリズム状晶〔MeOH〕 mp, 137.5~138.5℃ 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 54.32; H, 5.70; N, 15.84 実験値 C, 54.21; H, 5.75; N, 15.71 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -19.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
18		無色無晶形固体 NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.19(3H, s), 3.70-3.80(1H, m), 3.91(1H, t, J=9Hz), 4.05-4.15(1H, m), 4.50-4.60(1H, m), 4.90-5.00(1H, m), 6.09(2H, brs), 7.10-7.30(4H, m), 7.91(1H, brs) IR $\nu$ (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1738 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -8.8^\circ$ (c=0.5, MeOH)
19		淡褐色プリズム状晶〔MeOH〕 mp, 152~152.5℃ 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 55.89; H, 6.13; N, 15.04 実験値 C, 55.78; H, 5.97; N, 14.82 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -8.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
20		無色プリズム状晶〔MeOH〕 mp, 152~153℃ 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 51.23; H, 5.37; N, 14.94 実験値 C, 51.21; H, 5.35; N, 14.92 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -17.4^\circ$ (c=0.5, DMSO)

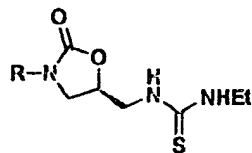




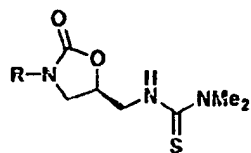
実施例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
21		無色針状晶[AcOEt] mp, 158~160°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 54.35; H, 6.19; N, 13.58 実験値 C, 54.29; H, 6.39; N, 13.61 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -20.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
22		無色結晶[EtOH] mp, 156~158°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 58.61; H, 6.89; N, 13.67 実験値 C, 58.68; H, 6.76; N, 13.67 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -17.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
23		無色結晶[DMF-H <sub>2</sub> O] mp, 193.5~194.5°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 53.23; H, 5.15; N, 14.32 実験値 C, 52.88; H, 5.05; N, 14.05 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -20.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
24		無色プリズム状晶[MeOH] mp, 173~174°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 59.46; H, 4.99; N, 12.24 実験値 C, 59.30; H, 5.12; N, 12.03 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -9.0^\circ$ (c=0.2, DMSO)
25		無色結晶[AcOEt] mp, 153.5~155°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 53.03; H, 4.17; N, 15.46 実験値 C, 53.32; H, 4.24; N, 15.38 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -27.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)



実施例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
26		<p>淡黄色プリズム状晶[MeOH]  mp, 159~160°C  元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S  理論値 C, 50.55; H, 5.94; N, 15.72  実験値 C, 50.46; H, 5.61; N, 15.33  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -14.0^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
27		<p>淡褐色結晶[MeOH]<sub>5</sub> (フマル酸塩)  mp, 148.5~150°C  元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  理論値 C, 50.39; H, 5.84; N, 11.19  実験値 C, 50.23; H, 5.76; N, 11.19  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -21.4^\circ</math> (c=0.075, DMSO)</p>
28		<p>淡褐色液体  NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.26(6H, s), 2.49(2H, t, J=7.5Hz), 2.85(3H, s), 3.23(2H, t, J=7.5Hz), 3.85-3.95(1H, m), 4.02(1H, t, J=9Hz), 4.05-4.15(1H, m), 4.30-4.40(1H, m), 4.85-4.95(1H, m), 6.18(2H, brs), 6.87(1H, t, J=9Hz), 7.00(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.27(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz), 7.55(1H, brs)  IR ν (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1750, 3308  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -19.2^\circ</math> (c=0.078, DMSO)</p>
29		<p>無色針状晶[CH<sub>3</sub>CN]  mp, 144~145.5°C  元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S  理論値 C, 57.71; H, 5.88; N, 14.42  実験値 C, 57.51; H, 5.69; N, 14.42  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -18.1^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
30		<p>無色針状晶[iso-PrOH-iso-Pr<sub>2</sub>O]  mp, 123~125°C  元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S  理論値 C, 58.99; H, 6.27; N, 13.76  実験値 C, 58.96; H, 6.37; N, 13.65  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -20.1^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>



実施例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
31		<p>無色針状晶[CH<sub>3</sub>CN]</p> <p>mp, 155~156°C</p> <p>元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub></p> <p>理論値 C, 51.24; H, 5.82; N, 14.06</p> <p>実験値 C, 51.22; H, 6.00; N, 14.18</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -17.0° (c=0.1, DMSO)</p>
32		<p>無色結晶[AcOEt]</p> <p>mp, 166~167°C</p> <p>元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S</p> <p>理論値 C, 53.39; H, 6.06; N, 14.65</p> <p>実験値 C, 53.32; H, 6.03; N, 14.54</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -28.0° (c=0.1, DMSO)</p>



実施例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
33		無色結晶[EtOH] mp, 145~147°C 元素分析値 $C_{17}H_{23}FN_4O_2S_2$ 理論値 C, 51.24; H, 5.82; N, 14.06 実験値 C, 51.12; H, 5.67; N, 13.89 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -23.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
34		無色鱗片状晶[CH <sub>3</sub> CN] mp, 175.5~177.5°C 元素分析値 $C_{17}H_{23}FN_4O_3S$ 理論値 C, 53.39; H, 6.06; N, 14.65 実験値 C, 53.34; H, 5.94; N, 14.58 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -24.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)

実施例 35 : (S) -N- [3- [3-フルオロ-4- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素

(S) -5-アミノメチル-3- [3-フルオロ-4- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン 1.50 g 及びトリエチルアミン 0.75 ml のトルエン 15 ml 溶液に氷冷攪拌下、二硫化炭素 0.65 ml を加え、氷冷下 3 時間攪拌した。この混液にクロロ炭酸エチル 0.55 ml を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水及び 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、無色結晶として、(R) -N- [3- [3-フルオロ-4- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルイソチオシアネート 1.45 g を得た。

得られた無色結晶 1.40 g のメタノール 14 ml 溶液に氷冷攪拌下、16.7% アンモニアメタノール溶液 42 ml を加え、氷冷下 45 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水及び 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (アルミナ, 酢酸エチル : n-ヘキサン : メタノール = 30 : 1 : 1) で精製し、無色結晶 0.52 g を得た。テトラヒドロフランから再結晶し、融点 137~139℃ の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{14}H_{18}FN_3O_4S$

理論値 C, 48.97 ; H, 5.28 ; N, 12.24

実験値 C, 49.20 ; H, 5.13 ; N, 11.97

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -21.0^\circ$  (c=0.1, DMSO)

実施例 35 と同様にして実施例 36 の化合物を得た。

実施例 36 : (S) - N - [ 3 - [ 4 - ( 3 - ジメチルアミノプロポキシ) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ] メチルチオ尿素・フマル酸塩

性状 無色結晶 (再結晶溶媒 : Me OH)

融点 149 ~ 150 °C

元素分析値  $C_{16}H_{23}FN_4O_3 \cdot S \cdot C_4H_4O_4$

理論値 C, 49.37 ; H, 5.59 ; N, 11.52

実験値 C, 49.47 ; H, 5.70 ; N, 11.27

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -12.0^\circ$  (c=0.1, DMSO)

実施例 37 : (S) - N - ベンゾイル - N' - [ 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ] メチルチオ尿素

(S) - 5 - アミノメチル - 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン 2.44 g のアセトン 50 ml 溶液に、ベンゾイルイソチオシアネート 1.20 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄して、淡褐色結晶 2.16 g を得た。アセトニトリルから再結晶し、融点 194 ~ 195 °C の淡黄色結晶を得た。

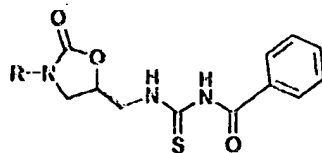
元素分析値  $C_{22}H_{23}FN_4O_3 \cdot S_2$

理論値 C, 55.68 ; H, 4.88 ; N, 11.81

実験値 C, 55.52 ; H, 4.91 ; N, 11.79

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -35.9^\circ$  (c=0.1, DMSO)

実施例 37 と同様にして実施例 38 ~ 40 の化合物を得た。



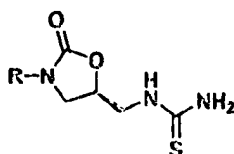
実施例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
38		<p>淡褐色結晶[CH<sub>3</sub>CN]</p> <p>mp, 163~164°C</p> <p>元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S</p> <p>理論値 C, 60.51; H, 5.52; N, 12.27</p> <p>実験値 C, 60.34; H, 5.59; N, 12.22</p> <p>旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -39.1° (c=0.1, DMSO)</p>
39		<p>淡褐色結晶[CH<sub>3</sub>CN]</p> <p>mp, 202.5~203.5°C</p> <p>元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S</p> <p>理論値 C, 59.71; H, 5.24; N, 12.66</p> <p>実験値 C, 59.70; H, 5.27; N, 12.71</p> <p>旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -36.0° (c=0.1, DMSO)</p>
40		<p>無色結晶[AcOEt]</p> <p>mp, 141~142°C</p> <p>元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S</p> <p>理論値 C, 60.83; H, 4.82; N, 11.82</p> <p>実験値 C, 60.72; H, 4.75; N, 11.80</p> <p>旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -46.9° (c=0.1, DMSO)</p>

実施例 41 : (S) -N- [3- [3-フルオロ-4- (チオモルホリン-4-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素

(S) -N-ベンゾイル-N' - [3- [3-フルオロ-4- (チオモルホリン-4-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素 1.89 g 及び 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.4 ml のメタノール 30 ml 溶液を、50℃で 1.5 時間攪拌した。冷後反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、淡黄色結晶 1.17 g を得た。アセトニトリルから再結晶して無色針状晶を得た。本品は実施例 2 で得られた化合物と一致した。

実施例 41 と同様にして実施例 42 ~ 44 の化合物を得た。





実施例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
42		無色結晶[AcOEt] mp, 162~163.5℃ 元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 52.57; H, 5.21; N, 16.72 実験値 C, 52.54; H, 5.05; N, 16.57 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -16.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
43		淡褐色結晶[CH <sub>3</sub> CN] mp, 172~172.5℃ 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 53.24; H, 5.66; N, 16.56 実験値 C, 53.38; H, 5.75; N, 16.37 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -11.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
44		無色結晶[CH <sub>3</sub> CN] mp, 165~166℃ 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 54.53; H, 6.01; N, 15.90 実験値 C, 54.32; H, 6.04; N, 15.64 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -18.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)

実施例 45 : (S) -N-メチル-N' - [2-オキソ-3- [4- (チオモルホリン-4-イル) フェニル] オキサゾリジン-5-イル] メチルチオ尿素

(S) -5-アミノメチル-2-オキソ-3- [4- (チオモルホリン-4-イル) フェニル] オキサゾリジン 0.50 g 及びトリエチルアミン 0.55 ml のジクロロメタン 5 ml 溶液に氷冷攪拌下、メチルイソチオシアネート 0.30 ml を加えた後、室温で 6 時間攪拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1) で精製し、無色結晶 0.50 g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 181 ~ 182 °C の無色結晶を得た。

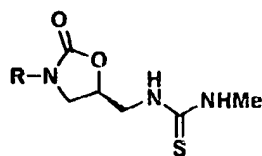
元素分析値  $C_{16}H_{22}N_4O_2S_2$

理論値 C, 52.43 ; H, 6.05 ; N, 15.29

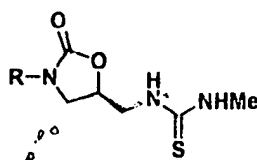
実験値 C, 52.17 ; H, 5.97 ; N, 15.07

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -19.1^\circ$  (c=0.1, DMSO)

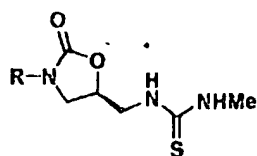
実施例 45 と同様にして実施例 46 ~ 78 の化合物を得た。



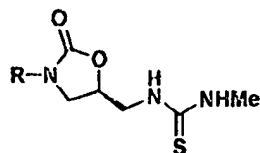
実施例	R <sup>1</sup>	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
46		無色柱状晶[CH <sub>3</sub> CN] mp, 167.5~170°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 49.98; H, 5.51; N, 14.57 実験値 C, 49.74; H, 5.32; N, 14.47 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -21.0° (c=0.1, DMSO)
47		無色針状晶[MeOH] mp, 162~162.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 52.16; H, 5.75; N, 15.21 実験値 C, 52.21; H, 5.59; N, 15.17 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -20.9° (c=0.1, DMSO)
48		淡褐色結晶[CH <sub>3</sub> CN] mp, 182.5~183.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 54.53; H, 6.01; N, 15.90 実験値 C, 54.50; H, 6.05; N, 16.08 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -19.9° (c=0.1, DMSO)
49		淡黄色プリズム状晶[EtOH] mp, 134~134.5°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 55.72; H, 6.33; N, 15.29 実験値 C, 55.70; H, 6.40; N, 15.25 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -24.0° (c=0.1, DMSO)
50		無色針状晶[AcOEt] mp, 158.5~159.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 54.53; H, 6.36; N, 14.13 実験値 C, 54.50; H, 6.41; N, 14.01 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -16.9° (c=0.1, DMSO)



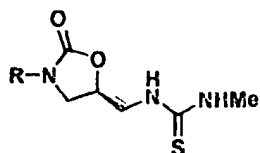
実施例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
51		無色針状晶[AcOEt] mp, 139~140°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S 理論値 C, 54.53; H, 6.64; N, 12.72 実験値 C, 54.26; H, 6.78; N, 12.56 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -19.0° (c=0.1, DMSO)
52		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 135~137°C 元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 理論値 C, 53.95; H, 6.47; N, 14.98 実験値 C, 53.73; H, 6.56; N, 14.86 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -16.0° (c=0.1, DMSO)
53		無色結晶[AcOEt-Et <sub>2</sub> O] mp, 123~124°C 元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 理論値 C, 57.47; H, 5.63; N, 13.96 実験値 C, 57.51; H, 5.67; N, 13.98 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -22.0° (c=0.1, MeOH)
54		無色針状晶[AcOEt] mp, 163.5~165.5°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 53.24; H, 5.66; N, 16.56 実験値 C, 53.36; H, 5.72; N, 16.22 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -17.0° (c=0.1, DMSO)
55		淡褐色結晶[iso-PrOH] mp, 137~139°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 52.16; H, 5.75; N, 15.21 実験値 C, 52.13; H, 5.59; N, 14.93 旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -18.1° (c=0.1, DMSO)



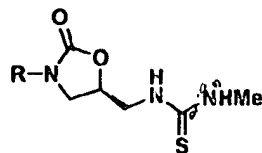
実施例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
56		<p>淡黄色液体</p> <p>NMR スペクトル (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 2.84 (3H, brs), 3.26 (3H, s), 3.45 (2H, t, <math>J=5</math>Hz), 3.53 (2H, t, <math>J=5</math>Hz), 3.60-3.70 (2H, m), 3.75-3.85 (3H, m), 4.05 (1H, t, <math>J=9</math>Hz), 4.05-4.15 (2H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 6.50-6.60 (1H, m), 7.10 (1H, dd, <math>J=9, 2.5</math>Hz), 7.37 (1H, dd, <math>J=14.5, 2.5</math>Hz), 7.52 (1H, brs), 7.64 (1H, t, <math>J=5.5</math>Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1744, 3328</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -20.4^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
57		<p>無色針状晶[AcOEt]</p> <p>mp, 153~154.5°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}</math></p> <p>理論値 C, 53.53; H, 6.34; N, 18.36</p> <p>実験値 C, 53.50; H, 6.43; N, 18.32</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -25.1^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
58		<p>淡褐色針状晶[iso-PrOH]</p> <p>mp, 145~146.5°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}</math></p> <p>理論値 C, 55.86; H, 6.91; N, 13.71</p> <p>実験値 C, 55.85; H, 6.83; N, 13.53</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -15.0^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>
59		<p>無色針状晶[iso-PrOH]</p> <p>mp, 130.5~132.5°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}</math></p> <p>理論値 C, 53.76; H, 6.65; N, 13.20</p> <p>実験値 C, 53.56; H, 6.83; N, 13.16</p> <p>旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -17.1^\circ</math> (<math>c=0.1</math>, DMSO)</p>



実施例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
60		無色針状晶〔THF-iso-Pr <sub>2</sub> O〕 mp, 119.5~121°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 54.32; H, 5.70; N, 15.84 実験値 C, 54.21; H, 5.57; N, 15.56 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -24.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
61		無色針状晶〔AcOEt〕 mp, 140.5~142°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 55.89; H, 6.13; N, 15.04 実験値 C, 55.87; H, 6.03; N, 14.88 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -17.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
62		無色針状晶〔AcOEt〕 mp, 126.5~127°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 55.89; H, 6.13; N, 15.04 実験値 C, 55.89; H, 6.18; N, 14.97 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -26.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
63		無色無晶形固体 NMR スペクトル (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.21(3H, s), 2.87(3H, s), 3.70-3.83 (2H, m), 3.85-3.95(1H, m), 3.99(1H, t, J=8.5Hz), 4.84-4.91(1H, m), 7.20- 7.30(4H, m), 7.55(1H, brs), 7.70(1H, t, J=5.5Hz) IR $\nu$ (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1736 MS (m/z): 279 (M <sup>+</sup> ) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -14.5^\circ$ (c=0.2, MeOH)

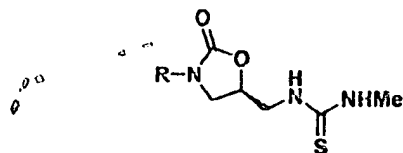


実施例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
64		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 154~155°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 57.31; H, 6.53; N, 14.32 実験値 C, 57.15; H, 6.35; N, 14.11 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -23.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
65		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 114~115°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 52.86; H, 5.80; N, 14.23 実験値 C, 52.93; H, 5.69; N, 14.17 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -24.3^\circ$ (c=0.5, MeOH)
66		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 134.5~136.5°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 55.71; H, 6.54; N, 12.99 実験値 C, 55.47; H, 6.72; N, 12.83 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -22.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
67		無色結晶[iso-PrOH] mp, 110~112°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 59.78; H, 7.21; N, 13.07 実験値 C, 59.85; H, 7.19; N, 13.04 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -19.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)

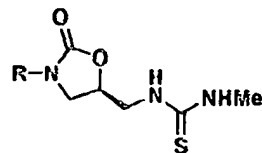


実施例		性状及び物性[再結晶溶媒]
68		<p>淡黄色プリズム状晶[AcOEt]  mp, 157.5~158.5℃  元素分析値 <math>C_{14}H_{17}N_3O_3S</math>  理論値 C, 54.71; H, 5.57; N, 13.67  実験値 C, 54.94; H, 5.52; N, 13.62  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -28.9^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
69		<p>無色無晶形固体  NMR スペクトル (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm:  2.84 (3H, s), 3.80~3.90 (3H, m), 4.12 (1H, t, J=9Hz), 4.80~4.90 (1H, m), 6.98 (2H, d, J=7.5Hz), 7.06 (2H, d, J=9Hz), 7.11 (1H, t, J=7.5Hz), 7.36 (1H, d, J=7.5Hz), 7.38 (1H, d, J=7.5Hz), 7.53 (1H, brs), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 7.67 (1H, brs)  IR <math>\nu</math> (KBr.) <math>cm^{-1}</math>: 1738  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -17.0^\circ</math> (c=0.2, DMSO)</p>
70		<p>無色針状晶[AcOEt]  mp, 153~154℃  元素分析値 <math>C_{17}H_{17}FN_4O_3S</math>  理論値 C, 54.25; H, 4.55; N, 14.88  実験値 C, 54.34; H, 4.58; N, 14.58  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -21.0^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>
71		<p>無色結晶[AcOEt]  mp, 124.5~125.5℃  元素分析値 <math>C_{15}H_{20}FN_3O_4S</math>  理論値 C, 50.41; H, 5.64; N, 11.76  実験値 C, 50.23; H, 5.77; N, 11.69  旋光度 <math>[\alpha]_D^{20} -18.9^\circ</math> (c=0.1, DMSO)</p>





実施例	R	性状及び物性[再結晶溶媒]
72		無色結晶[AcOEt-Et <sub>2</sub> O] mp, 112~113.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 51.88; H, 6.26; N, 15.12 実験値 C, 51.70; H, 6.20; N, 14.84 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -22.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
73		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 96-97°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 53.11; H, 6.55; N, 14.57 実験値 C, 52.92; H, 6.41; N, 14.45 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -20.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
74		黄色液体 NMR スペクトル (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.18 (6H, s), 2.44 (2H, t, J=6.5Hz), 2.79 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.18 (2H, t, J=6.5Hz), 3.75-3.85 (3H, m), 4.07 (1H, t, J=9Hz), 4.80-4.88 (1H, m), 6.99 (1H, t, J=9Hz), 7.14 (1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.41 (1H, dd, J=15.5, 2.5Hz), 7.52 (1H, brs), 7.65 (1H, t, J=5.5Hz) IR $\nu$ (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1750, 3292 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -45.7^\circ$ (c=0.1, DMSO)
75		無色針状晶[AcOEt] mp, 149.5~151°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 58.99; H, 6.27; N, 13.76 実験値 C, 59.05; H, 6.21; N, 13.71 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -26.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)



実施例	R	性状及び物性〔再結晶溶媒〕
76		無色針状晶[AcOEt] mp, 155.5~160°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 理論値 C, 60.16; H, 6.63; N, 13.16 実験値 C, 60.01; H, 6.84; N, 13.03 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -23.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
77		無色針状晶[EtOH] mp, 188.5~190.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 理論値 C, 50.81; H, 5.69; N, 16.46 実験値 C, 50.70; H, 5.81; N, 16.35 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -11.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
78		淡黄色結晶[AcOEt] mp, 153~155°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S 理論値 C, 52.97; H, 6.22; N, 15.44 実験値 C, 52.75; H, 6.07; N, 15.35 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -13.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)

実施例 79 : (S) - N - [ 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル )  
フェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ] メチル - N' - メチルチオ  
尿素

(S) - N - [ 3 - [ 4 - ( 4 - ベンジルオキシカルボニルピペラジン - 1 -  
イル ) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ] メチ  
ル - N' - メチルチオ尿素 8.30 g と 25 % 臭化水素酢酸溶液 40 ml の混液  
を 50 °C で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶  
解させた後、水で抽出した。水層を 10 % 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性  
とした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥  
後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( アルミナ , ジクロ  
ロメタン : メタノール = 30 : 1 ) で精製し、得られた結晶をアセトニトリルか  
ら再結晶して、融点 172.5 ~ 174 °C の無色結晶 0.50 g を得た。

元素分析値  $C_{16}H_{22}FN_5O_2S$

理論値 C, 52.30 ; H, 6.03 ; N, 19.06

実験値 C, 52.04 ; H, 5.77 ; N, 18.76

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -26.1^\circ$  ( c = 0.1, DMSO )

実施例 80 : (S) - N - [ 3 - [ 4 - ( 4 - ベンジルオキシアセチルピペラジ  
ン - 1 - イル ) - 3 - フルオロフェニル ] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イ  
ル ] メチル - N' - メチルチオ尿素

(S) - N - [ 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ]  
- 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル ] メチル - N' - メチルチオ尿素 0.9  
5 g 及びトリエチルアミン 0.80 ml のジクロロメタン 50 ml 溶液に、氷冷攪  
拌下、ベンジルオキシアセチルクロリド 0.53 ml を滴下し、氷冷下 15 分間  
攪拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で  
洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( シ  
リカゲル , ジクロロメタン : メタノール = 30 : 1 ) で精製し、得られた結晶を

アセトニトリルから再結晶し、融点 174～175.5℃の無色針状晶 1.0g を得た。

元素分析値  $C_{25}H_{30}FN_5O_4S$

理論値 C, 58.24 ; H, 5.86 ; N, 13.58

実験値 C, 58.11 ; H, 5.94 ; N, 13.57

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -10.0^\circ$  (c=0.07, DMSO)

実施例 81 : (S)-N-[3-[3-フルオロ-4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチル-N,N'-ジメチルチオ尿素

(R)-5-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン 1.0g のメタノール 10ml 溶液に、40%メチルアミンメタノール溶液 6.0ml を加え、5日間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、無色結晶として (S)-3-[3-フルオロ-4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]-5-メチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン 0.81g を得た。得られた結晶 0.81g 及びトリエチルアミン 0.80ml のジクロロメタン 16ml 溶液に、メチルイソチオシアネート 0.70ml を加え、室温で 2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去して淡黄色結晶を得た。エタノールから再結晶し、融点 149～150℃の淡黄色針状晶 0.50g を得た。

元素分析値  $C_{17}H_{20}FN_4O_2S_2$

理論値 C, 51.24 ; H, 5.82 ; N, 14.06

実験値 C, 51.28 ; H, 5.89 ; N, 13.90

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -12.0^\circ$  (c=0.1, DMSO)

実施例 81 と同様にして実施例 82 の化合物を得た。

実施例 82 : (S) -N- [3- [3-フルオロ-4- (モルホリン-4-イル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N, N'-ジメチルチオ尿素

性状 無色プリズム状晶 (再結晶溶媒 : CH<sub>3</sub> CN)

融点 167~168.5°C

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>F N<sub>4</sub> O<sub>3</sub> S

理論値 C, 53.39 ; H, 6.06 ; N, 14.65

実験値 C, 53.38 ; H, 5.96 ; N, 14.70

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  -28.0° (c=0.1, DMSO)

実施例 83 : (5S) -N- [3- [4- (1-ヒドロキシエチル) フェニル] -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素

水素化ホウ素リチウム 0.12 g の無水テトラヒドロフラン 15 ml 懸濁液に、  
(S) -N- [3- (4-アセチルフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-5-イル] メチル-N'-メチルチオ尿素 0.70 g の無水テトラヒドロフラン 1 ml 懸濁液を滴下し、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水及び 10% 塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ジクロロメタン : メタノール = 30 : 1) で精製し、無色無晶形固体 0.51 g を得た。

I R スペクトル  $\nu$  (liq.) cm<sup>-1</sup> : 1738, 3360

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :

1.31 (3H, d, J=6.5Hz), 2.84 (3H, d, J=3.5Hz), 3.75-3.90 (3H, m), 4.10 (1H, t, J=9Hz),  
4.67-4.73 (1H, m), 4.80-4.87 (1H, m), 4.99 (1H, d, J=4.5Hz), 7.34 (2H, d, J=8.5Hz),  
7.47 (2H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, brs), 7.66 (1H, t, J=5.5Hz)

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  -13.6° (c=0.1, DMSO)

実施例 84 : (S) - N - (2 - エトキシカルボニルエチル) - N' - [3 - [3 - フルオロ - 4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルチオ尿素

$\beta$  - アラニン塩酸塩 0.22 g の水 5 ml 溶液に、氷冷攪拌下、トリエチルアミン 0.60 ml 及び (S) - N - [3 - [3 - フルオロ - 4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェニル] - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル] メチルイソチオシアネート 0.50 g のアセトン 5 ml 懸濁液を加え、室温で 18 時間攪拌した。析出結晶を濾取し、エタノールで洗浄して無色結晶 0.38 g を得た。エタノールから再結晶し、融点 136 ~ 137 °C の無色プリズム状晶を得た。

元素分析値  $C_{20}H_{27}F N_4 O_4 S_2$

理論値 C, 51.05 ; H, 5.78 ; N, 11.91

実験値 C, 51.04 ; H, 5.75 ; N, 11.81

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -24.0^\circ$  (c = 0.1, DMSO)

実施例 85 : (S) - 3 - [4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 5 - チオウレイドメチルオキサゾリジン - 3 - イル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル] プロピオン酸

(S) - 3 - [4 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 5 - チオウレイドメチルオキサゾリジン - 3 - イル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル] プロピオン酸エチル 0.44 g 及び 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.97 ml のメタノール 8.8 ml 溶液を、60 °C で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、水及び塩酸を加え酸性とした。析出結晶を濾取し、イソプロパノールで洗浄して、淡黄色結晶 0.20 g を得た。エタノール - 水の混液から再結晶し、融点 218 ~ 220 °C の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{18}H_{24}F N_5 O_4 S \cdot 1/4 H_2 O$

理論値 C, 50.28 ; H, 5.74 ; N, 16.29

実験値 C, 50.37 ; H, 5.76 ; N, 16.32

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -15.9^\circ$  ( $c=0.1$ , DMSO)

実施例 85 と同様にして実施例 86 の化合物を得た。

実施例 86 : (S) - 3 - [ 4 - [ 2 - フルオロ - 4 - [ 5 - (N - メチル) チ  
オウレイドメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル] フェニル] ピペラジ  
ン - 1 - イル] プロピオン酸

性状 無色結晶 (再結晶溶媒 : MeOH)

融点  $150 \sim 152^\circ\text{C}$

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4 \cdot \text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

理論値 C, 49.88 ; H, 6.17 ; N, 15.31

実験値 C, 49.69 ; H, 6.39 ; N, 15.47

旋光度  $[\alpha]_D^{20} -20.1^\circ$  ( $c=0.1$ , DMSO)

#### 試験例

本発明のチオ尿素誘導体の抗菌作用を確認するために、標準菌及び臨床分離株  
に対する抗菌試験を行った。

##### 1. 標準菌及び臨床分離株に対する抗菌スペクトル

抗菌力 (最小発育阻止濃度 : MIC) の測定は、日本化学療法学会標準法 [日本化学  
療法学会誌, 29 巻, 76 頁 (1981 年)] に準じて、標準菌及び感染症患者  
から分離された菌株 (臨床分離株) を用い、生菌数を  $10^6$  個/ml として行った。  
対照化合物として U-100592, U-100766 [Journal of Medicinal Chemistry,  
39 巻, 673 頁 (1996 年)] 及びシプロフロキサシン (各々、対照化合物  
A, B, C とする。) を用いた。結果を下記の表に示す。本発明化合物は、対照  
化合物に比べて標準菌及び臨床分離株に対してより優れた抗菌活性を示した。

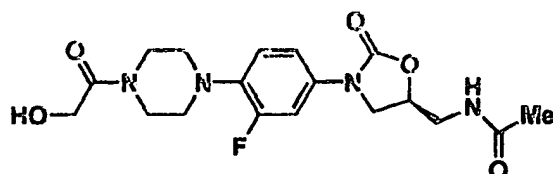
なお、表中の菌名は以下の通りである。

標準菌            Staphylococcus aureus (S. aureus)

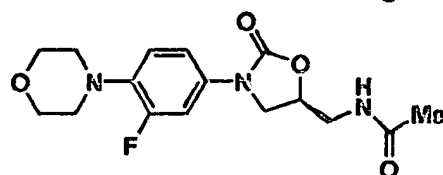
*Bacillus subtilis* (B. subtilis)

臨床分離株 Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

*Enterococcus faecalis* (E. faecalis)



対照化合物 A  
(U-100592)



対照化合物 B  
(U-100766)

標準菌に対する抗菌スペクトル (最小発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$ )								
試験菌	実施例 2	実施例 3	実施例 23	実施例 35	実施例 43	対照化 合物 A	対照化 合物 B	対照化 合物 C
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0.39	0.39	$\leq 0.20$	0.78	0.39	0.78	3.13	0.39
<i>S. aureus</i> Terajima	0.39	0.39	$\leq 0.20$	0.78	0.39	0.78	3.13	0.39
<i>S. aureus</i> MS 353	0.39	0.78	0.78	1.56	0.39	1.56	3.13	1.56
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.20	0.39	$\leq 0.20$	0.78	$\leq 0.20$	0.78	1.56	0.05
臨床分離株に対する抗菌スペクトル (最小発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$ )								
試験菌	実施例 2	実施例 3	実施例 23	実施例 35	実施例 43	対照化 合物 A	対照化 合物 B	対照化 合物 C
MRSA HPC1336	0.78	1.56	1.56	1.56	0.39	3.13	3.13	>100
<i>E. faecalis</i> HPC948	0.39	1.56	1.56	1.56	0.39	3.13	3.13	50
<i>E. faecalis</i> HPC975	0.39	1.56	0.78	1.56	0.39	3.13	3.13	>100

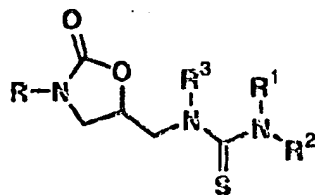


### 産業上の利用可能性

一般式（I）で表される本発明のチオ尿素誘導体又はその塩は、標準菌のみならず多剤耐性菌を含めた臨床分離株に対して優れた抗菌作用を有し、抗菌剤として極めて有用である。

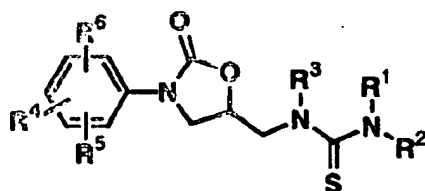
## 請 求 の 範 囲

## 1. 下記の一般式：



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、各々独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、窒素原子の保護基、アルコキシカルボニルアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいベンジル基を示し； $R$ は置換されていてもよいフェニル基を示す) で表されるチオ尿素誘導体又はその塩。

## 2. 下記の一般式：



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、各々独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、窒素原子の保護基、アルコキシカルボニルアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいベンジル基を示し； $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルチオ基、置換されていてもよいアルキルアミノ基、置換されていてもよいジアルキルアミノ基、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいアルカノイル

基、置換されていてもよいハロゲンアルカノイル基、置換されていてもよいアルカンシルホニル基、置換されていてもよいアリールカルボニル基、置換されていてもよいアリール<sup>23</sup>基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリールオキシ基、環構成原子としてヘテロ原子を含み置換されていてもよいシクロアルキルオキシ基、又は置換されていてもよい飽和複素環基を示すか、あるいは $R^4$ 、 $R^5$  及び $R^6$  の任意の二つの基がベンゼン環と共に置換されていてもよい炭化水素縮合環を形成してもよい)で表されるチオ尿素誘導体又はその塩。

3. 請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含有する医薬。

4. 抗菌剤である請求の範囲第3項に記載の医薬。

5. 有効成分である請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩とともに製剤用添加物を含む医薬組成物の形態の請求項3又は4に記載の医薬。

6. 請求項3ないし5のいずれか1項に記載の医薬の製造のための請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩の使用。

7. 感染症の治療方法であって、請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩の治療有効量を哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

8. 感染症がグラム陽性菌感染症である請求の範囲第7項に記載の方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04074

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D263/20, C07D413/10, C07D417/10, A61K31/42,  
A61K31/425/A61K31/495, A61K31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D263/20, C07D413/10, C07D417/10, A61K31/42,  
A61K31/425/A61K31/495, A61K31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 127902, A2 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY), 12 December, 1984 (12. 12. 84), (Refer to page 45, Table 3 ; pages 69, 70, Table 7 ; page 72, Table 8 ; page 76, Table 9, Compounds 35, 76) & JP, 60-8277, A	1-6
Y	EP, 789025, A1 (BAYER AG), 13 August, 1997 (13. 08. 97), (Refer to page 17, line 19 to page 19, line 13 ; pages 34 to 41, Table 1) & JP, 9-316073, A & US, 5792765, A	1-6
A	EP, 789026, A1 (BAYER AG), 13 August, 1997 (13. 08. 97), (Refer to pages 25 to 31, Table 1) & JP, 10-1480, A & DE, 19649095, A1	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
7 December, 1998 (07. 12. 98)

Date of mailing of the international search report  
15 December, 1998 (15. 12. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04074

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7-8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matters of claims 7 and 8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04074

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

the PCT, to search.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C07D263/20, C07D413/10, C07D417/10,  
A61K31/42, A61K31/425/A61K31/495, A61K31/535

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C07D263/20, C07D413/10, C07D417/10,  
A61K31/42, A61K31/425/A61K31/495, A61K31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN)、CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 127902, A2 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY), 12. 12月. 1984 (12. 12. 84), (第45頁 TABLE 3, 第69-70頁 TABLE 7, 第72頁 TABLE 8, 及び第76頁 TABLE 9 の化合物35及び76参照) & JP, 60-8277, A	1-6
Y	EP, 789025, A1 (BAYER AG), 13. 8月. 1997, (13. 08. 97), (第17頁第19行-第19頁第13 行、及び第34-41頁 TABELLE 1 参照) & JP, 9-316073, A & US, 5792765, A	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 12. 98

国際調査報告の発送日

15.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4C 9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名、及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 789026, A1 (BAYER AG), 13. 8月. 1997 (13. 08. 97), (第25-31頁 TABELLE 1 参照), & JP, 10-1480, A & DE, 19649095, A1	1-6



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7-8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 7, 8 は、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。